

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 15 №3, 2023

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 15, №3, 2023

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 Ambrozaytis A. (Lithuania)

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

M.D. professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

M.D. professor Mamedov M.R. (Azerbaijan)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и Google Scholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссионная статья

- Тихомирова К.К., Харит С.М.*
Необходима ли сегодня вакцинация против коронавирусной инфекции?5

Обзор

- Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Шишкова О.М., Позднякова Л.Л.*
Современные аспекты поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией (обзор литературы)15
- Коньшико Н.А., Вольнец Л.И., Коньшико Г.С.*
Лабораторные маркёры полиорганной патологии при тяжёлом течении и неблагоприятных исходах инфекции SARS-CoV-2 (систематический обзор литературы)29

Оригинальное исследование

- Ирикова М.А., Скрипченко Е.Ю., Войтенков В.Б., Марченко Н.В., Скрипченко Н.В., Голева О.В., Петров И.Б.*
Клинико-этиологические особенности невропатии лицевого нерва у детей и их роль в прогнозировании исходов заболевания39
- Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Суркова А.Д.*
Результаты оценки гемостаза методом тромбозластографии у пациентов с COVID-1944
- Сизова Н.В., Плотникова Ю.К., Шимонова Т.Е., Чернова О.Э., Иванова Э.С., Обижаева Е.С., Ачикян В.Ф.*
Продолжительность антиретровирусной терапии первой линии в Российской Федерации: ретроспективное исследование51
- Каронова Т.Л., Корсаков И.Н., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Черникова А.Т., Вашукова М.А., Смольникова М.В., Гусев Д.А., Конради А.О., Шляхто Е.В.*
Использование искусственного интеллекта у больных с новой коронавирусной инфекцией для прогнозирования течения заболевания в условиях инфекционного стационара60
- Королук А.М., Зазимко Л.А., Краева В.Н., Коромзин Ю.А., Рузанова Э.А., Екимов А.А., Савина Н.Н., Рыськова Е.В., Трухин В.П.*
Клиническое исследование переносимости, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной инактивированной сплит-вакцины «ФЛЮ-М» у детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет67
- Магомедова С.А., Макашова В.В., Арбулиева Е.А., Тагирова З.Г., Карлсен А.А., Лопатухина М.А., Исаева О.В., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.*
Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов В и дельта в республике Дагестан77

CONTENTS

Discussion article

- Tikhomirova K.K., Kharit S.M.*
Do we need coronavirus vaccination today?5

Review

- Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Shishkova O.M., Pozdnyakova L.L.*
Modern aspects of central nervous system damage in patients with HIV infection (literature review)15
- Konyshko N.A., Volynets L.I., Konyshko G.S.*
Laboratory markers of multiple organ pathology in severe cases and adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection (systematic review)29

Original Research

- Irikova M.A., Skripchenko E.Yu., Voitenkov V.B., Marchenko N.V., Skripchenko N.V., Goleva O.V., Petrov I.B.*
Clinical and etiological features of paediatric facial neuropathy and their role in predicting outcomes39
- Gorodin V.N., Moysova D.L., Surkova A.D.*
The results of hemostasis assessment using thromboelastography in patients with COVID-1944
- Sizova N.V., Plotnikova Yu.K., Shimonova T.E., Chernova O.E., Ivanova E.S., Obizhaeva E.S., Achikyan V.F.*
Durability of first-line antiretroviral treatment in the Russian Federation: retrospective study51
- Karonova T.L., Korsakov I.N., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Chernikova A.T., Vashukova M.A., Smolnikova M.A., Gusev D.A., Konradi A.O., Shlyakhto E.V.*
An artificial intelligence approach for prognosis of COVID-19 course in hospitalized patients60
- Korolyuk A.M., Zazimko L.A., Kraeva V.N., Koromzin Yu.A., Ruzanova E.A., Ekimov A.A., Savina N.N., Ryskova E.V., Trukhin V.P.*
Clinical trial of tolerability, safety, and immunogenicity of the Russian influenza inactivated split vaccine FLU-M in children from 6 months to 9 years of age67
- Magomedova S.A., Makashova V.V., Arbulieva E.A., Tagirova Z.G., Karlsen A.A., Lopatukhina M.A., Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.*
Clinical and epidemiological characteristics of D hepatitis B and delta in the republic of Dagestan77

Щегловитова О.Н., Колобухина Л.В., Бабаянц А.А.,
Фролова И.С., Исаева Е.И., Кружкова И.С., Самков А.А.,
Антипьят Н.А., Тюрин И.Н., Наровлянский А.Н.,
Ершов Ф.И.

Особенности функционирования системы
врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов
с COVID-19 старшей возрастной группы83

Кригер Е.А., Павленко А.В., Есин Ю.П., Архипова А.Л.,
Ковальчук С.Н., Шагров Л.Л., Белова Н.И.,
Цыварева Н.П., Кудрявцев А.В., Ильина Е.Н.
Распространенность генов устойчивости
к антибиотикам в составе резистоста взрослых жителей
Архангельска с учетом тяжести
перенесенной COVID-19.....92

Бевза С.Л., Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В.,
Сахарова А.А., Корсунский А.А., Паршина М.В.,
Буркова К.Г., Лабuzова Е.А., Соколова Н.В.
Сравнительная характеристика пневмоний,
вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, у детей110

Судаков Д.С., Ковальчук А.С., Бузмакова А.Л.,
Козловский С.Н., Кучерявенко А.Н.
Листерия в III триместре беременности: течение
заболевания и исходы для матери и плода119

Эпидемиология

Хоанг В.Т., Кузин А.А., Зобов А.Е., Ха Т.Т., Зобова А.А.
Опыт проведения эпидемиологического анализа
заболеваемости геморрагической лихорадкой денге
в Социалистической Республике Вьетнам
с использованием геоинформационной системы.....128

Клинический случай

Комиссарова А.Ю., Тумаш О.Л.
Случай манифестации острого миелоидного лейкоза
у подростка на фоне коронавирусной инфекции
COVID-19136

Гарбузов А.А., Федькина Ю.А., Байракова А.Л.,
Тимченко О.Л., Хавкина Д.А., Руженцова Т.А.,
Чухляев П.В.
Менингит хантавирусной этиологии141

Матиевская Н.В., Самойлович Е.О., Семейко Г.В.,
Гвозделюк О.В., Юшкевич А.С.
Генерализованная Varicella Zoster-инфекция
у пациентки с лимфогранулематозом после
трансплантации костного мозга: клинико-
лабораторная характеристика и генотипирование
вируса146

Правила для авторов152

Scheglovitova O.N., Kolobukhina L.V., Babayants A.A.,
Frolova I.S., Isaeva E.I., Kruzhkova I.S., Samkov A.A.,
Antipyat N.A., Tyurin I.N., Narovliansky A.N., Ershov F.I.
Features of the functioning of the innate and adaptive
immunity system in patients with COVID-19 of the older
age group83

Krieger E.A., Pavlenko A.V., Esin Yu.P., Arkhipova A.L.,
Kovalchuk S.N., Shagrov L.L., Belova N.I., Tsyvareva N.P.,
Kudryavtsev A.V., Ilina E.N.
Prevalence of antibiotic resistance genes in resistome
of adult residents of arkhangel'sk with regard
to the severity of COVID-1992

Bevza S.L., Molochkova O.V., Kovalev O.B.,
Shamsheva O.V., Sakharova A.A., Korsunsky A.A.,
Parshina M.V., Burkova K.G., Labuzova E.A., Sokolova N.V.
Comparative characteristics of pneumonia caused
by *Mycoplasma pneumoniae* in children.....110

Sudakov D.S., Kovalchuk A.S., Buzmakova A.L.,
Kozlovsky S.N., Kucheryavenko A.N.
Listeriosis in the third trimester of pregnancy: the course
of the disease and outcomes for the mother and fetus.....119

Epidemiology

Hoang V.T., Kuzin A.A., Zbov A.E., Ha T.T., Zbova A.A.
Experience in conducting an epidemiological analysis
of dengue incidence in the Socialist Republic of Vietnam
using geographic information systems128

Clinical case

Komissarova A.Yu., Tumash O.L.
A case of manifestation of acute myeloid leukemia
in a teenager on the background of coronavirus infection
COVID-19136

Garbuzov A.A., Fedkina Yu.A., Bairakova A.L.,
Timchenko O.L., Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A.,
Chukhlyaev P.V.
Meningitis of hantavirus etiology.....141

Matsiyevskaya N.V., Samoilovich E.O., Semeyko G.V.,
Gvozdelyuk O.V., Yushkevich A.S.
Generalized Varicella Zoster infection in a patient
with lymphogranulomatosis after bone marrow
transplantation: clinical and laboratory characteristics
and virus genotyping146

Instruction to autor152



НЕОБХОДИМА ЛИ СЕГОДНЯ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ?

К.К. Тихомирова^{1,2}, С.М. Харит^{1,2}

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

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

Do we need coronavirus vaccination today?

K.K. Tikhomirova^{1,2}, S.M. Kharit^{1,2}

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

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

Резюме

Всемирная организация здравоохранения 4 мая 2023 г. объявила о том, что коронавирусная инфекция больше не является чрезвычайной ситуацией, но несмотря на это, предложила стратегический план обеспечения готовности и реагирования в связи с COVID-19 на 2023–2025 гг., который предусматривает определение каждой страной тактики иммунизации, регистрацию случаев заражения, надзор за возбудителем. В обзорной статье представлены данные по группам риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, эффективности вакцинации в зависимости от наличия факторов риска у привитых и циркулирующего штамма вируса, а также подходы к вакцинации и ревакцинации против SARS-CoV-2, рекомендованные в настоящее время в мире.

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

Abstract

The World Health Organization announced on May 4, 2023 that coronavirus infection is no longer a global emergency, but despite this, it proposed a strategy for 2023-2025 that includes the definition of immunization principles by each country, the need for case registrations and surveillance behind the virus. The review article presents data on high-risk groups for a severe course of a SARS-CoV-2 and new approaches to vaccination and revaccination recommended by WHO on depending on risk factors in patients and circulating new strains of the virus.

Key words: coronavirus 2019 disease, COVID 19, vaccination, SARS-CoV-2.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), пандемия которой наблюдалась в течение нескольких лет, 4 мая 2023 г. была признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как больше не представляющая собой чрезвычайную ситуацию [1]. Ежедневно регистрируемые случаи заболевания и смерти находятся на самом низком уровне с начала распространения вируса, однако люди продолжают заболевать и умирать от этой инфекции. Согласно статистике ВОЗ, по состоянию на 23 июля 2023 г. за весь период пандемии в мире установлено более 768 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 6,95 млн смертей [2], а за месяц, предшествующий этой дате, зарегистрировано 868 448 новых случаев и 3706 летальных исходов [3].

В Российской Федерации количество заболевших новой коронавирусной инфекцией в 2020 г. составило 3,159 млн, в 2021 — 9,054 млн, в 2022 г. — 12,102 млн случаев. В 2023 г. количество заболевших снизилось в 8 раз по сравнению

с предыдущим годом (в период с января по май зарегистрировано 1 203 988 случаев против 8 400 400 соответственно). По данным Роспотребнадзора, на 23.07.2023 г. за период с 17.07.2023 г. по 23.07.2023 г. зарегистрировано 3182 новых случая [4–7]. По данным, представленным на сайте ВОЗ, за время пандемии коронавирусной инфекции в России за период с 3 января 2020 г. по 2 августа 2023 г. подтверждено 22 977 274 случая заболевания и 399 854 случая смерти [8]. Всемирной организацией здравоохранения и департаментом Организации Объединённых Наций по экономическим и социальным вопросам проведены исследования, которые показали, что в годы пандемии (2020 и 2021 гг.) отмечалось на 13,2–16,6 млн смертей больше, чем предполагаемое по расчетам, что в 2,4–3,1 раза выше, чем официально зарегистрированное число смертей, связанных с COVID-19 [9].

За годы пандемии возбудитель новой коронавирусной инфекции — SARS-CoV-2, впервые выявленный в городе Ухань китайской провинции

Хубэй, был хорошо изучен. Семейство корона-вирусов – РНК-содержащие вирусы, сферической формы, диаметром 80–120 нм. Выделяют 4 рода вируса: α -коронавирус, β -коронавирус, δ -коронавирус и γ -коронавирус [10]. Возбудитель COVID-19 принадлежит к роду β -коронавирусов, в который также входят коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV), и является седьмым членом семейства коронавирусов, вызывающим инфекцию у человека [11]. Полногеномное секвенирование и филогенетический анализ показали, что коронавирус, вызывающий COVID-19, имеет примерно 79% гомологичности геномной последовательности с SARS-CoV, а также высокое сходство с коронавирусами, обнаруженными у летучих мышей [10]. Вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) имеет более отдаленное родство [12]. 11 февраля 2020 г. группа по изучению коронавируса (CSG) Международного комитета по таксономии вирусов окончательно определила его как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) на основе филогении, таксономии и установившейся практики. Вирус включен в царство *Riboviria*, подцарство *Orthornavirae*, тип *Pisoniviricetes*, порядок *Nidovirales*, подотряд *Cornidovirineae*, семейство *Coronaviridae*; семейство включает 3 подсемейства (*Letovirinae*, *Orthocoronavirinae* и *Pitovirinae*), 6 родов, 28 подродов и 54 вида. В подсемействе *Orthocoronavirinae* представители родов *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus* инфицируют млекопитающих, особенно летучих мышей; представители родов *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* в первую очередь заражают птиц, но также и млекопитающих [13]. Выделены 4 основных структурных белка, кодируемых геном на оболочке вируса, одним из которых является шиповидный белок (S). Он связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на поверхности клеток хозяина, обеспечивает последующее слияние между оболочкой вируса и мембраной клетки-хозяина, что приводит к проникновению вируса в клетку и вызывает заболевание [10,14]. Подобный механизм описывался и при заболеваниях SARS-CoV, что связано со сходством рецептор-связывающего домена, обнаруженного на шиповидных белках [14].

Для вируса SARS-CoV-2 оказалась характерна очень высокая скорость формирования новых вариантов, характеризующихся разной вирулентностью и инвазивностью [14]. В июне 2020 г. была создана рабочая группа ВОЗ по изучению эволюции вируса, которая предложила охарактеризовать появляющиеся варианты как представляющие интерес (VOI), вызывающие озабоченность (VOC)

и сформировать глобальный мониторинг с целью своевременного информирования стран и коррекции мер по отношению к COVID-19. Пройдя эволюцию от альфа до омикрон, в июле и августе 2022 г. начали циркулировать новые варианты омикрон (BQ.1 и XBB), демонстрирующие повышенную устойчивость к иммунитету, ранее выработанному после вакцинации или перенесенной инфекции, что приводит к продолжающимся заболеваниям [15]. В целом, в мире с 26 июня по 23 июля 2023 г. выявлено 868 000 новых случаев COVID-19 и около 3700 случаев смерти. На долю штаммов, представляющих интерес (XBB.1.5 и XBB.1.16), приходится около 40% случаев. В период с 23-й по 27-ю неделю 2023 г. доля XBB.1.5 снизилась с 21,6 до 11,3%, а доля XBB.1.16 возросла с 20,5 до 24,1% [16]. Высказываются предположения, что XBB.1.16 может стать доминирующим и вызвать рост заболеваемости из-за повышенной способности ускользать от сформированного предшествующего иммунитета, что связывают с мутациями в нешипообразных белках [17].

По данным индийских исследователей, XBB.1.16 вызывает более тяжелые формы COVID-19, чем циркулирующие в настоящее время штаммы, так как 25,7% всех инфицированных нуждаются в госпитализации, из них 33,8% в дотации кислорода [18].

В обзоре, опубликованном в июле 2023 г., особое внимание уделено варианту XBB.2.3 и его потомкам, демонстрирующим следующие свойства: повышенная трансмиссивность из-за мутаций в S-белке, что определяет большее связывание с ACE2 и позволяет распространяться быстрее в популяции; способность уклоняться от антител выше, чем XBB.1.16, в связи с чем эффективность современных вакцин значительно снижается. Также предварительные данные показывают, что XBB.2.3 способен уклоняться от иммунитета, создаваемого Т-клетками, и предполагается, что мРНК XBB.2.3 может вызывать повреждение Т-клеток в большей степени, чем вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) за счет мутации в белках S и N, а также в белках, ответственных за подавление клеточных функций. Ожидается, что инфицированные XBB.2.3 будут более подвержены оппортунистическим вторичным инфекциям, усугубляющим тяжесть заболевания, возможно увеличение смертности и частоты развития пост-COVID-синдрома [19].

За время пандемии при появлении новых штаммов вируса клиническая картина заболевания претерпела изменения. Клинические проявления и формы болезни варьировали от бессимптомных до крайне тяжелых, приводящих к летальному исходу [20]. В разгар циркуляции исходного штамма и при циркуляции варианта дельта чаще отмеча-

лись тяжелое течение и летальные исходы, клинически преобладали: лихорадка (98%), миалгии, повышенная утомляемость (44%), сухой кашель (76%), боль в груди, нарушение обоняния [21]. В патологический процесс вовлекался гастроинтестинальный тракт, с такими проявлениями как: боли в животе, тошнота, рвота и диарея, а также отмечались и неврологические нарушения у заболевших [22]. Возросло число заболеваний нижних дыхательных путей: так, если в Российской Федерации пневмония регистрировалась в среднем с частотой 350 – 500 на 100 тыс. населения, то в 2020 г. этот показатель увеличился в 3,5 раза и достиг 1865,2 на 100 тыс. населения [23]. Заболевание реже выявлялось у детей, и считалось, что они переносят COVID-19 легче и чаще бессимптомно, пока не появились сообщения о развитии мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, которое привело к инвалидизации и смерти детей [24].

При смене циркулирующего штамма с дельта на омикрон заболевание стало протекать легче, преобладало поражение верхних дыхательных путей. Риск госпитализации, в том числе в отделение ОПИТ, необходимость использования искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и смертность существенно снизились. Однако для штамма омикрон описано увеличение частоты повторных случаев инфекции, уменьшение временного промежутка до повторного заболевания до 60 дней, увеличение доли детей в структуре заболевших, а также более чем в 6 раз увеличилась заболеваемость у контактных лиц, по сравнению с предшествующими штаммами [25 – 27]. Были получены данные о повторных заболеваниях с временным промежутком в 20 – 45 дней, у 42% пациентов повторное инфицирование было вызвано другим штаммом SARS-CoV-2. При этом среди исследуемых 27% были моложе 18 лет, а у 64% пациентов отсутствовали установленные в начале пандемии факторы риска [27].

Вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции у переболевших были выявлены долгосрочные последствия, обозначенные как пост-COVID-состояния, или длительный COVID (long-term covid), с такими симптомами как: утомляемость, кашель, боль (в суставах, горле, грудной клетке), потеря вкуса или обоняния, одышка, тромбоземболические состояния, нейрокогнитивные нарушения и депрессия. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США определил пост-COVID как наличие новых, повторяющихся или продолжающихся проблем со здоровьем, возникающих более чем через 4 недели после перенесенной инфекции [28]. Согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ от 01.11.2022 г. «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», термин «Лонг-

ковид» применяют в случае клинических проявлений заболевания, длящихся более 4, но менее 12 недель с начала болезни, а «Хронический ковид, или постковидный синдром» – как период, выходящий за рамки 12 недель с момента развития заболевания [29]. Наиболее распространенными симптомами являются усталость, головная боль и нарушение внимания [30], значимое увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [31]. От 24,3% до 72,5% пациентов, имеющих лонг-ковид, имели легкое течение заболевания и не подвергались госпитализации. Однако по другим данным, риск развития длительного COVID-19 выше (58%) у пациентов, требовавших в остром периоде госпитализации в стационар. Аналогичные состояния отмечены и у детей: психологические проблемы (36,7%), поражение сердца (23,3%), респираторные расстройства (18,3%) [32, 33]. По данным отечественных исследований, постковидный синдром был выявлен у 24,3% детей, перенесших SARS-CoV-2. Среди симптомов доминировали усталость (10,7%), нарушение сна (6,9%) и сенсорные проблемы (5,6%) [34].

В настоящее время большое внимание уделяется увеличению случаев впервые выявленного диабета 1 типа и развитию диабетического кетоацидоза у людей с ранее поставленным диагнозом [35]. Сформулирована гипотеза о двунаправленной связи между COVID-19 и диабетом 1 типа. Наличие диабета является фактором риска ухудшения исходов COVID-19, но инфицирование COVID-19 и, возможно, широкое применение гормонотерапии при тяжелом течении коронавирусной инфекции провоцируют дебют сахарного диабета и гипергликемию [36]. Также отмечено увеличение риска тромбоза у перенесших среднетяжелое течение заболевания на 1,69% по сравнению со среднегодовыми данными, имеющимися ранее. Абсолютный риск легочной тромбоземболии составляет 0,17% в первые 30 дней после постановки диагноза вне зависимости от тяжести течения инфекционного процесса [37, 38]. Изучение факторов риска показало, что инфекция наиболее опасна для пожилых людей, лиц с метаболическими нарушениями, иммунодефицитными состояниями, хроническими заболеваниями бронхолегочной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем [39,40,41]. В период с января 2020 г. по декабрь 2021 г. показатели смертности от COVID-19 были существенно выше в старших возрастных группах: на лиц в возрасте ≥ 60 лет приходилось 80% смертей, связанных с COVID-19, и 82% расчетных смертей по модели избыточной смертности ВОЗ [41]. По данным CDC, к апрелю 2023 г. пандемия COVID-19 привела к 1,1 млн смертей в Соединенных Штатах, из них 75% были люди в возрасте ≥ 65 лет [39]. Коронавирусная инфекция у пациентов с хроничес-

кими заболеваниями легких приводила к более высокой смертности (17,6% против 5,5% без таких заболеваний, $p < 0,05$), 14% заболевших требовали интенсивной терапии [42]. По данным мета-анализа, включавшим 15 558 пациентов из 18 отчетов, обнаружено преобладающее число смертельных случаев у пациентов, имеющих в анамнезе сахарный диабет (11,5%), по сравнению с популяцией без диабета [43]. При анализе 800 карт онкологических пациентов с COVID-19 частота госпитализации составила 88%, смертность – 23%. По данным ретроспективного когортного исследования, 40% пациентов с онкологическими заболеваниями требовали госпитализации, 13% – искусственной вентиляции легких, а коэффициент летальности составил 13% [44, 45]. Среди лиц с ВИЧ-инфекцией, несмотря на отсутствие иммунодефицита (уровень CD4 превышал 200 клеток/мкл, а медиана количества CD4 колебалась от 305 до 1068 клеток/мкл), нуждались в госпитализации от 25% до 100% заболевших, а в госпитализации в отделение интенсивной терапии – от 11% до 56%. Уровень смертности колебался от 0% до 28% [46].

С начала объявления пандемии новой коронавирусной инфекции стала ясна необходимость разработки вакцин, продолжающейся во многих странах. После II или III фазы исследования, утверждения национальными регулирующими органами страны-производителя вакцины оцениваются ВОЗ для включения в список применяемых в чрезвычайных ситуациях (EUL) [47]. В перечень уже одобренных входят препараты на основе разных технологических платформ: мРНК-содержащие, векторные (на основе аденовирусов), инактивированные и рекомбинантные. На 31.07.2023 г. 70,5% населения мира получили хотя бы одну дозу вакцины против COVID-19, во всем мире было введено 13,49 млрд доз вакцин, и ежедневно продолжает вводиться 29 681 доз [48].

Эффективность иммунизации зависит от состава вакцины, схем вакцинации и ревакцинации, состояния здоровья вакцинируемых, совпадения антигена вакцины с антигенной структурой циркулирующего вируса. Вакцины, созданные на основе первичного штамма, позволили добиться снижения уровня госпитализации и смерти [49]. Однако нейтрализующая активность антител у привитых снижалась с течением времени. Данные, полученные в период с 1 февраля 2022 г. по 31 января 2023 г. при исследовании длительности защиты, обеспечиваемой 2-4 дозами моновалентных мРНК вакцин против потребности в инвазивной механической вентиляции легких и критических исходов, при стратификации по времени, прошедшему с момента введения последней дозы, показали эффективность 76% через 7–179 дней, 54% через 180–364 дня и 56% через ≥ 365 дней [39].

Смена циркулирующих вариантов также привела к снижению эффективности вакцин на основе исходного штамма [50, 51]. Нейтрализующая активность антител к омикрону оказалась в 6 раз ниже, чем к вакцинному штамму, при этом к вариантам омикрон BA.4/BA.5 менее, чем к предшествующему BA.1. Сегодня показано дальнейшее снижение нейтрализующей активности к новым вариантам BQ.1/BQ.1.1 и XBB/XBB.1/XBB.1.5 [52].

Эффективность вакцинации определяется не только соответствием антигена вакцины антигену возбудителя, временем, прошедшим после иммунизации, числом введенных прививок, но и состоянием здоровья людей. Люди старшего возраста, лица с иммунодефицитными состояниями быстрее утрачивают иммунитет, у них чаще возникают «прорывные» инфекции [53]. Оказалось, что для достижения клинической эффективности (снижения на 77–86% госпитализаций, в том числе в отделение интенсивной терапии, и смерти) лицам старше 80 лет необходимо не менее 2 ревакцинирующих доз после первичной двукратной иммунизации. Даже при этом эффективность второй бустерной дозы снижалась на 33–46% через >120 дней после введения [54]. У полноценно привитых 1 218 630 пациентов с хроническими заболеваниями с 1 января 2021 г. по 31 марта 2022 г. (при анализе данных с платформы Truveta – консорциум систем здравоохранения для проведения медицинских исследований США) отмечено возникновение инфекции в 2,85% случаев у лиц с хронической болезнью почек, 3,42% – с хроническими заболеваниями легких, 2,75% – с диабетом и 2,88% – с ослабленным иммунитетом по сравнению с 1,46% привитых людей, не имеющих какого-либо из этих 4 заболеваний [55].

Профессиональной группой высокого риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции являются медицинские работники за счет повышенной частоты контактов с больными [56]. Случаи «прорывных» инфекций у медицинских работников, получивших вакцинацию, – 28,4 эпизода на 100, из них 19,1% имели бессимптомное течение инфекции, а 80,9% – клинические проявления COVID-19. Вероятность развития клинических симптомов COVID-19 увеличивалась на 7% еженедельно после введения последней дозы вакцины против COVID-19 (ОШ 1,07, 95% ДИ 1,03–1,11; $P = 0,001$) [57].

Несмотря на то, что эффективность вакцин снизилась, ВОЗ считает, что одобренные в настоящее время вакцины против COVID-19, в том числе основанные на исходном варианте вируса, продолжают обеспечивать защиту от тяжелых случаев заболевания и смерти, что является основной целью вакцинации против COVID-19. Одно из объяснений связано с тем, что формируются

Т-клетки с перекрестной эффективностью по отношению к немутуирующим антигенам вируса. Как доказательство рассматривается примерно 10-кратное увеличение количества Т-клеток после вакцинации, секретирующих IFN- γ , что соответствовало уровням Т-клеток у пациентов, перенесших COVID-19 [58]. Еще одним из обоснований эффективности продолжения вакцинации является то, что значительное число людей, перенесших инфекцию и вакцинацию, имеет и более сохраненный уровень нейтрализующих антител, чем только привитые или только переболевшие. Этот феномен получил определение — гибридный иммунитет. Показано, что лица с гибридным иммунитетом с большей вероятностью перенесут заболевание в легкой форме [59].

Отечественная вакцина «Спутник V» (Gam-COVID-Vac), которая широко применялась в России, Венгрии, Аргентине, Бахрейне и других странах, показала высокую эпидемиологическую эффективность в отношении исходного варианта вируса, а также альфа- и дельта-вариантов. Эффективность первой дозы «Спутника V» в Аргентине составила 78,6% (95% ДИ 74,8–81,7%) уже через 3 недели после вакцинации [60]. Национальное обсервационное сравнительное исследование 5 вакцин в Венгрии HUN-VE (Hungarian Vaccine Efficacy) показало эффективность иммунизации 2 дозами вакцины «Спутник V» — 85,7%, что было выше другой вакцины на основе аденовирусного вектора и одной из м-РНК вакцин, применяющихся в мире. Защита от заболевания и смерти подтверждена у 85,7% (95% ДИ 84,3–86,9%) и 97,5% (95% ДИ 95,6–98,6%) обследуемых соответственно [61]. В период начала циркуляции варианта омикрон эффективность вакцины оставалась достаточно высокой. По данным одного из центров, защита от госпитализации составила 85,9% (95% ДИ 83,0–88,0%) у тех, кто получил более одной дозы; у тех, кто получил 2–3 дозы и более, — 87,6% (95% CI 85,4–89,5%) для более легких и 97,0% (95% CI 95,9–97,8%) для тяжелых форм [62].

18 мая 2023 г. Международным комитетом по составу коронавируса вакцин (TAG-CO-VAC) было сделано заключение о том, что продолжается существенная генетическая и антигенная эволюция вируса линии потомков ХВВ.1, такие варианты как ХВВ.1.5, имеют более 40 мутаций (включая замены, вставки и делеции) по сравнению с индексным вирусом. Нисходящие линии ХВВ.1, в том числе ХВВ.1.5 и ХВВ.1.16, доминируют во всем мире и демонстрируют высокую степень уклонения от иммунитета на сегодняшний день. Лица с гибридным иммунитетом имеют более высокие титры нейтрализующих антител против потомков ХВВ.1 по сравнению с ответом вакцинированных, у которых не было признаков инфекции. Однако

несколько исследований демонстрируют, что сыворотки людей, которые получили 2, 3 или 4 дозы вакцин на основе исходного вируса, бустерную дозу модернизированной бивалентной мРНК-вакциной (содержащей ВА.1- или ВА.4/5-) или имели «прорывную» инфекцию после вакцинации, также имеют снижение титров нейтрализующих антител против потомков ХВВ.1. Рассмотренные опубликованные и неопубликованные данные указывают на то, что SARS-CoV-2 эволюционировал и включение потомков ХВВ.1 в обновленные вакцины важно и может усиливать реакцию нейтрализующих антител на циркулирующие варианты SARS-CoV-2 [63].

Каковы же могут быть подходы к вакцинации до того времени, пока не будут произведены новые варианты вакцины? На 15-м совещании комитета международных медико-санитарных правил было объявлено о завершении пандемии COVID-19, но члены комитета выразили мнение, что необходимо сохранить все те достижения, что были сделаны за период пандемии и перейти к ее долгосрочному управлению, поскольку глобальный риск инфекции по-прежнему оценивается как высокий. С этой целью 3 мая 2023 г. генеральным директором Всемирной организацией здравоохранения был опубликован стратегический план обеспечения готовности и реагирования в связи с COVID-19 на 2023–2025 гг. В соответствии с планом всем странам рекомендовано расширить охват вакцинацией против COVID-19 всех лиц, входящих в высокоприоритетные группы населения, и формировать положительное отношение к вакцинации [1].

В марте 2023 г. Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ) на основании степени риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, несмотря на отсутствие пока новых вариантов вакцин, выделила группы для приоритетной иммунизации «старыми» вакцинами: высокой, средней и низкой приоритетности [64].

В группу высокого приоритета входят пожилые люди; молодые люди с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной систем; люди с иммунодефицитными состояниями, включая детей в возрасте 6 месяцев и старше; беременные; медицинские работники, работающие с коронавирусной инфекцией. Данной группе рекомендуется после полученной первичной вакцинации проведение ревакцинаций (дополнительные бустерные дозы вакцины) через 6 или 12 месяцев после последней дозы, сроки зависят от таких факторов, как возраст и наличие иммунодефицитного состояния.

Группа средней приоритетности включает здоровых взрослых — обычно в возрасте 50–

60 лет — без сопутствующих заболеваний, а также детей и подростков с сопутствующими заболеваниями. Для группы средней приоритетности рекомендуется первичная серия вакцинации и первые 2 ревакцинации. Хотя дополнительные ревакцинирующие дозы безопасны, СКГЭ не рекомендует вводить их регулярно, учитывая сравнительно низкую отдачу от их применения для общественного здравоохранения.

В группу низкой приоритетности входят здоровые дети и подростки в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Введение детям и подросткам первичных и ревакцинирующих доз является безопасным и эффективным. Однако, учитывая низкое бремя заболеваний, СКГЭ призывает страны, рассматривающие возможность вакцинации этой возрастной группы, опираться при вынесении своих решений на контекстные факторы, такие как бремя заболеваний, эффективность затрат и другие приоритеты.

Таким образом, циркуляция вариантов SARS-CoV-2 продолжается, вакцинация против COVID-19 для людей групп риска тяжелого течения не теряет своей актуальности. В то же время за годы пандемии было продемонстрировано, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции вносит свой позитивный вклад в снижение заболеваемости тяжелыми формами коронавирусной инфекции. Начиная с 2022 г., отмечается рост инфекций, обусловленных возбудителями с воздушно-капельным путем передачи, в том числе рост заболеваемости гриппом [5]. В ситуации сегодняшнего дня, когда вакцина против коронавирусной инфекции еще не модернизирована, одной из дополнительных возможностей профилактики тяжелого течения заболевания микст-инфекции, является вакцинация людей с факторами риска против гриппа и пневмококковой инфекции.

Литература

1. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 05 May 2023. [Internet], Available from: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet], Available from: <https://covid19.who.int/>
3. World Health Organization. (2023). COVID-19 weekly epidemiological update, Edition 153 published 27 July 2023. World Health Organization. [Internet], Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/369373>
4. Сравнение показателей инфекционных заболеваний на интернет ресурсе I-Monitoring, [Интернет], доступно: <https://www.iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=40000000>
5. Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 8.00 по мск от 23.07.2023 г

по данным ФКУН РосНИПЧИ «Микроб» [Интернет], доступно https://www.rosпотреbnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад, 01.06.2022 [Интернет], доступно: https://www.rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/594/sqyww14tg5arqff6xv15dss017vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiyana-seleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад, 01.06.2023 [Интернет], доступно: <https://www.rosпотреbnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=GD-SEB.pdf&goto=/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf>

8. World Health Organization. WHO Health Emergency Dashboard. [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>

9. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023 Jan;613(7942):130-137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2.

10. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):441-447. doi: 10.1002/jmv.25689.

11. Щелканов, М.Ю. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М.Ю. Щелканов [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, №3. — С. 421 — 445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.

12. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

13. P. C. Y. Woo, R. J. de Groot, B. Haagmans, S. K. P. Lau, B. W. Neuman, S. Perlman, I. Sola, Lia van der Hoek, A. C. P. Wong, Shiou-Hwei Yeh (2023): ICTV Virus Taxonomy Profile: *Coronaviridae* 2023, *Journal of General Virology* (in press) <https://ictv.global/report/chapter/coronaviridae/coronaviridae>

14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020 Jan;31.929042 doi: 10.1101/2020.01.31.929042.

15. Graham MS, Sudre CH, May A, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health*. 2021 May;6(5):e335-e345. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00055-4.

16. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. [Internet], Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

17. Yamasoba D, Uriu K, Plianchaisuk A, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.16 variant. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun;23(6):655-656. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00278-5.

18. Karyakarte RP, Das R, Rajmane MV, Dudhate S, Agarasen J, et al. Chasing SARS-CoV-2 XBB.1.16 Recombinant Lineage in India and the Clinical Profile of XBB.1.16 Cases in Maharashtra, India. *Cureus*. 2023 Jun 1;15(6):e39816. doi: 10.7759/cureus.39816. PMID: 37397651; PMCID: PMC10314318.

19. O. Cobar, S. Cobar. Omicron Variants World Prevalence, 150 WHO Weekly Epidemiological Update and CDC COVID Data Tracker Review, Preprint · July 2023 DOI: 10.13140/RG.2.2.27620.35209),

20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
21. Hu FH, Jia YJ, Zhao DY, et al. Clinical outcomes of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron and Delta variant: systematic review and meta-analysis of 33 studies covering 6 037 144 coronavirus disease 2019-positive patients. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Jul;29(7):835-844. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.017.
22. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
23. Быстрицкая, Е.В. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015 – 2019) / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Билыченко // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, №. 5. – С. 551 – 561.
24. S. L. Shein, .C.L. Carroll, .K. E. Remy, C. M. Rogerson, . C. K. McCluskey, A. Lin, A.T. Rotta, Epidemiology and Outcome s of SARS-CoV-2 Infection or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children vs Influenza Among Critically Ill Children *JAMA Network Open*. 2022;5(6):e2217217. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.17217
25. Nguyen NN, Houhamdi L, Hoang VT, et al. High rate of reinfection with the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Infect*. 2022 Aug;85(2):174-211. doi: 10.1016/j.jinf.2022.04.034.
26. Rodríguez-Grande C, Estévez A, Palomino-Cabrera R, et al. Early SARS-CoV-2 Reinfections Involving the Same or Different Genomic Lineages, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2023 Jun;29(6):1154-1161. doi: 10.3201/eid2906.221696
27. R. Miyahara, K. Otani, T. Kamigaki, Y. Arima, M. Suzuki, K. Tamura, M. Nakazaki, H. Tani, K. Oishi, T. Kato, Y.K. Ko, SARS-CoV-2 Variants and Age-Dependent Infection Rates among Household and Nonhousehold Contacts Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 29, No. 8, August 2023, p.1648-50 DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2908.221582>
28. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or post-COVID conditions. Updated December 16, 2022. [Internet] Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
29. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 3, 01.11.2022 [Интернет] доступно https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/202/original/%D0%92%D0%9A%D0%A0_%D0%9C%D0%A0_COVID_19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_07112022_%D0%B1%D0%B5%D0%B7_%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BE%D0%BA.pdf?1669800267
30. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
31. DeVries A, Shambhu S, Sloop S, Overhage JM. One-Year Adverse Outcomes Among US Adults With Post-COVID-19 Condition vs Those Without COVID-19 in a Large Commercial Insurance Database. *JAMA Health Forum*. 2023 Mar 3;4(3):e230010. doi: 10.1001/jamahealthforum.2023.0010.
32. Trapani G, Verlati G, Bertino E, et al. Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Ital J Pediatr*. 2022 Jun 3;48(1):83. doi: 10.1186/s13052-022-01282-x.
33. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3):914-921. doi: 10.1111/apa.15673.
34. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022 Feb 3;59(2):2101341. doi: 10.1183/13993003.01341-2021.
35. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov;9(11):786-798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8.
36. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, et al. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 8;11:582936. doi: 10.3389/fendo.2020.582936.
37. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022 Apr 6;377:e069590. doi: 10.1136/bmj-2021-069590.
38. Douillet D, Riou J, Penaloza A, et al. Risk of symptomatic venous thromboembolism in mild and moderate COVID-19: A comparison of two prospective European cohorts. *Thromb Res*. 2021 Dec;208:4-10. doi: 10.1016/j.thromres.2021.10.001.
39. J. DeCuir, D.Surie, Y. Zhu, et al Effectiveness of Monovalent mRNA COVID-19 Vaccination in Preventing COVID-19 – Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death Among Immunocompetent Adults During the Omicron Variant Period – IVY Network, 19 U.S. States, February 1, 2022 – January 31, 2023 *MMWR / April 28, 2023 / Vol. 72 / No. 17*, p 463-468.
40. Khunti K, Valabhji J, Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia*. 2023 Feb;66(2):255-266. doi: 10.1007/s00125-022-05833-z.
41. Wong MK, Brooks DJ, Ikejezie J, et al. COVID-19 Mortality and Progress Toward Vaccinating Older Adults – World Health Organization, Worldwide, 2020-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Feb 3;72(5):113-118. doi: 10.15585/mmwr.mm7205a1.
42. Riou M, Marcot C, Canuet M, et al. Clinical characteristics of and outcomes for patients with COVID-19 and comorbid lung diseases primarily hospitalized in a conventional pulmonology unit: A retrospective study. *Respir Med Res*. 2021 May;79:100801. doi: 10.1016/j.resmer.2020.100801.
43. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1915-1924. doi: 10.1111/dom.14124.
44. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1919-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9. Epub 2020 May 28. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):534.
45. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
46. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 27;72(2):340-350. doi: 10.1093/cid/ciaa863.
47. World Health Organization. WHO COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape. [Internet]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
48. Our world in data [Internet]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
49. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022 Aug 26;10:873596. doi: 10.3389/fpubh.2022.873596.

50. Zeng B, Gao L, Zhou Q, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022 May 23;20(1):200. doi: 10.1186/s12916-022-02397-y.

51. Balkan İI, Dinc HO, Can G, et al. Waning immunity to inactive SARS-CoV-2 vaccine in healthcare workers: booster required. *Ir J Med Sci.* 2023 Feb;192(1):19-25. doi: 10.1007/s11845-022-02984-1.

52. World Health Organization. (2023). COVID-19 weekly epidemiological update, edition 134, 16 March 2023. [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/366534>

53. Wang L, Kaelber DC, Xu R, Berger NA. COVID-19 breakthrough infections, hospitalizations and mortality in fully vaccinated patients with hematologic malignancies: A clarion call for maintaining mitigation and ramping-up research. *Blood Rev.* 2022 Jul;54:100931. doi: 10.1016/j.blre.2022.100931.

54. Mattiuzzi C, Lippi G. Efficacy of the Second COVID-19 Vaccine Booster Dose in the Elderly. *Vaccines (Basel).* 2023 Jan 18;11(2):213. doi: 10.3390/vaccines11020213.

55. Smits PD, Gratzl S, Simonov M, et al. Risk of COVID-19 breakthrough infection and hospitalization in individuals with comorbidities. *Vaccine.* 2023 Apr 6;41(15):2447-2455. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.038.

56. Teran RA, Walblay KA, Shane EL, et al. Postvaccination SARS-CoV-2 infections among skilled nursing facility residents and staff members – Chicago, Illinois, December 2020-March 2021. *Am J Transplant.* 2021 Jun;21(6):2290-2297. doi: 10.1111/ajt.16634.

57. Maltezou HC, Gamaletsou MN, Giannouchos TV, et al. Timing of last COVID-19 vaccine dose and SARS-CoV-2 breakthrough infections in fully (boosted) vaccinated healthcare personnel. *J Hosp Infect.* 2023 Feb;132:46-51. doi: 10.1016/j.jhin.2022.11.016.

58. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.

59. Spinardi JR, Srivastava A. Hybrid Immunity to SARS-CoV-2 from Infection and Vaccination-Evidence Synthesis and Implications for New COVID-19 Vaccines. *Biomedicines.* 2023 Jan 27;11(2):370. doi: 10.3390/biomedicines11020370.

60. González S, Olszewicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *EclinicalMedicine.* 2021 Oct;40:101126. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101126.

61. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary-the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Mar;28(3):398-404. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.011.

62. Shkoda, A.S.; Gushchin, V.A.; Ogarkova, D.A.; Stavitskaya, S.V.; Orlova, O.E.; Kuznetsova, N.A.; Keruntu, E.N.; Pochtovyi, A.A.; Pukhov, A.V.; Kleymentov, D.A.; et al. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. *Vaccines* 2022, 10, 938. <https://doi.org/10.3390/vaccines10060938>

63. Annex: Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. 18 May 2023. [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/tag-co-vac-annex-may-2023_final_18052023.pdf?sfvrsn=59fee9ec_2

64. World Health Organization. SAGE updates COVID-19 vaccination guidance. 28 March 2023. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>

References

1. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 05 May 2023. [Internet], Available from: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet], Available from: <https://covid19.who.int/>

3. World Health Organization. (2023). COVID-19 weekly epidemiological update, Edition 153 published 27 July 2023. World Health Organization. [Internet], Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/369373>

4. Srovnání ukazatelů infekčních onemocnění na internetu resurse I-Monitoring, [Internet], dostupno: <https://www.iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=40000000>

5. Epidemiologicheskaya obstanovka i rasprostranenie COVID-19 v mire po sostoyaniyu na 8.00 po msk ot 23.07.2023 g po dannym FKUN RosNIPCHI «Mikrob» [Internet], dostupno https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php

6. O Sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad, 01.06.2022 [Internet], dostupno: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5ar-qff6xvl5dss017vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2021-godu.pdf

7. O Sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad, 01.06.2023 [Internet], dostupno: <https://www.rospotrebnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=GD-SEB.pdf&goto=/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922v7naki5/GD-SEB.pdf>

8. World Health Organization. WHO Health Emergency Dashboard. [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>

9. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2023 Jan;613(7942):130-137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2.

10. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):441-447. doi: 10.1002/jmv.25689.

11. Shelkanov M.YU., Kolobuhina L.V., Burgasova O.A., i dr. COVID-19: etiologiya, klinika, lechenie // Infekciya i immunitet. – 2020. – T. 10. – №3. – С. 421-445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.

12. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

13. R.C. Y. Woo, R. J. de Groot, B. Haagmans, S. K. P. Lau, B. W. Neuman, S. Perlman, I. Sola, Lia van der Hoek, A. C. P. Wong, Shiou-Hwei Yeh (2023): ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023, *Journal of General Virology (in press)* <https://ictv.global/report/chapter/coronaviridae/coronaviridae>

14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv.* 2020 Jan;31.929042 doi: 10.1101/2020.01.31.929042.

15. Graham MS, Sudre CH, May A, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health*. 2021 May;6(5):e335-e345. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00055-4.
16. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. [Internet], Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
17. Yamasoba D, Uriu K, Plianchaisuk A, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.16 variant. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun;23(6):655-656. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00278-5.
18. Karyakarte RP, Das R, Rajmane MV, Dudhate S, Agarasen J, et al. Chasing SARS-CoV-2 XBB.1.16 Recombinant Lineage in India and the Clinical Profile of XBB.1.16 Cases in Maharashtra, India. *Cureus*. 2023 Jun 1;15(6):e39816. doi: 10.7759/cureus.39816. PMID: 37397651; PMCID: PMC10314318.
19. O.Cóbar, S. Cóbar. Omicron Variants World Prevalence, 150 WHO Weekly Epidemiological Update and CDC COVID Data Tracker Review, Preprint · July 2023 DOI: 10.13140/RG.2.2.27620.35209
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
21. Hu FH, Jia YJ, Zhao DY, et al. Clinical outcomes of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Omicron and Delta variant: systematic review and meta-analysis of 33 studies covering 6 037 144 coronavirus disease 2019-positive patients. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Jul;29(7):835-844. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.017.
22. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
23. Bystrickaya E. V., Bilichenko T. N. Zabolevaemost', invalidnost' i smertnost' ot boleznej organov dyhaniya v Rossijskoj Federacii (2015 – 2019) // Pul'monologiya. – 2021. – T. 31. – №. 5. – S. 551-561.
24. S. L. Shein, C.L. Carroll, K. E. Remy, C. M. Rogerson, C. K. McCluskey, A. Lin, A.T. Rotta, Epidemiology and Outcome s of SARS-CoV-2 Infection or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children vs Influenza Among Critically Ill Children *JAMA Network Open*. 2022;5(6):e2217217. doi:10.1001/jama-networkopen.2022.17217
25. Nguyen NN, Houhamdi L, Hoang VT, et al. High rate of reinfection with the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Infect*. 2022 Aug;85(2):174-211. doi: 10.1016/j.jinf.2022.04.034.
26. Rodríguez-Grande C, Estévez A, Palomino-Cabrera R, et al. Early SARS-CoV-2 Reinfections Involving the Same or Different Genomic Lineages, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2023 Jun;29(6):1154-1161. doi: 10.3201/eid2906.221696
27. R. Miyahara, K. Otani, T. Kamigaki, Y. Arima, M. Suzuki, K. Tamura, M. Nakazaki, H. Tani, K. Oishi, T. Kato, Y.K. Ko, SARS-CoV-2 Variants and Age-Dependent Infection Rates among Household and Nonhousehold Contacts Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 29, No. 8, August 2023, r.1648-50 DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2908.221582>
28. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or post-COVID conditions. Updated December 16, 2022. [Internet] Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
29. Vremennye metodicheskie rekomendacii MZ RF «Medicinskaya reabilitaciya pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)», versiya 3, 01.11.2022 [Internet] dostupno https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/202/original/%D0%92%D0%9A%D0%A0_%D0%9C%D0%A0_COVID_19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_07112022_%D0%B1%D0%B5%D0%B7_%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BE%D0%BA.pdf?1669800267
30. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
31. DeVries A, Shambhu S, Sloop S, Overhage JM. One-Year Adverse Outcomes Among US Adults With Post-COVID-19 Condition vs Those Without COVID-19 in a Large Commercial Insurance Database. *JAMA Health Forum*. 2023 Mar 3;4(3):e230010. doi: 10.1001/jamahealthforum.2023.0010.
32. Trapani G, Verlatto G, Bertino E, et al. Long COVID-19 in children: an Italian cohort study. *Ital J Pediatr*. 2022 Jun 3;48(1):83. doi: 10.1186/s13052-022-01282-x.
33. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3):914-921. doi: 10.1111/apa.15673.
34. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022 Feb 3;59(2):2101341. doi: 10.1183/13993003.01341-2021.
35. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov;9(11):786-798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8.
36. Muniangi-Muhtu H, Akalestou E, Salem V, et al. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Oct 8;11:582936. doi: 10.3389/fendo.2020.582936.
37. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ*. 2022 Apr 6;377:e069590. doi: 10.1136/bmj-2021-069590.
38. Douillet D, Riou J, Penalzoa A, et al. Risk of symptomatic venous thromboembolism in mild and moderate COVID-19: A comparison of two prospective European cohorts. *Thromb Res*. 2021 Dec;208:4-10. doi: 10.1016/j.thromres.2021.10.001.
39. J. DeCuir, D. Surie, Y. Zhu, et al Effectiveness of Monovalent mRNA COVID-19 Vaccination in Preventing COVID-19—Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death Among Immunocompetent Adults During the Omicron Variant Period — IVY Network, 19 U.S. States, February 1, 2022 – January 31, 2023 *MMWR / April 28, 2023 / Vol. 72 / No. 17, r 463-468*.
40. Khunti K, Valabhji J, Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia*. 2023 Feb;66(2):255-266. doi: 10.1007/s00125-022-05833-z.
41. Wong MK, Brooks DJ, Ikejezie J, et al. COVID-19 Mortality and Progress Toward Vaccinating Older Adults — World Health Organization, Worldwide, 2020-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Feb 3;72(5):113-118. doi: 10.15585/mmwr.mm7205a1.
42. Riou M, Marcot C, Canuet M, et al. Clinical characteristics of and outcomes for patients with COVID-19 and comorbid lung diseases primarily hospitalized in a conventional pulmonology unit: A retrospective study. *Respir Med Res*. 2021 May;79:100801. doi: 10.1016/j.resmer.2020.100801.
43. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of comorbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1915-1924. doi: 10.1111/dom.14124.
44. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer

- cer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1919-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9. Epub 2020 May 28. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):534.
45. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
46. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 27;72(2):340-350. doi: 10.1093/cid/ciaa863.
47. World Health Organization. WHO COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape. [Internet]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
48. Our world in data [Internet]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
49. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022 Aug 26;10:873596. doi: 10.3389/fpubh.2022.873596.
50. Zeng B, Gao L, Zhou Q, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022 May 23;20(1):200. doi: 10.1186/s12916-022-02397-y.
51. Balkan İ, Dinc HO, Can G, et al. Waning immunity to inactive SARS-CoV-2 vaccine in healthcare workers: booster required. *Ir J Med Sci*. 2023 Feb;192(1):19-25. doi: 10.1007/s11845-022-02984-1.
52. World Health Organization. (2023). COVID-19 weekly epidemiological update, edition 134, 16 March 2023. [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/366534>
53. Wang L, Kaelber DC, Xu R, Berger NA. COVID-19 breakthrough infections, hospitalizations and mortality in fully vaccinated patients with hematologic malignancies: A clarion call for maintaining mitigation and ramping-up research. *Blood Rev*. 2022 Jul;54:100931. doi: 10.1016/j.blre.2022.100931.
54. Mattiuzzi C, Lippi G. Efficacy of the Second COVID-19 Vaccine Booster Dose in the Elderly. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan 18;11(2):213. doi: 10.3390/vaccines11020213.
55. Smits PD, Gratzl S, Simonov M, et al. Risk of COVID-19 breakthrough infection and hospitalization in individuals with comorbidities. *Vaccine*. 2023 Apr 6;41(15):2447-2455. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.038.
56. Teran RA, Walblay KA, Shane EL, et al. Postvaccination SARS-CoV-2 infections among skilled nursing facility residents and staff members – Chicago, Illinois, December 2020–March 2021. *Am J Transplant*. 2021 Jun;21(6):2290-2297. doi: 10.1111/ajt.16634.
57. Maltezou HC, Gamaletsou MN, Giannouchos TV, et al. Timing of last COVID-19 vaccine dose and SARS-CoV-2 breakthrough infections in fully (boosted) vaccinated healthcare personnel. *J Hosp Infect*. 2023 Feb;132:46-51. doi: 10.1016/j.jhin.2022.11.016.
58. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
59. Spinardi JR, Srivastava A. Hybrid Immunity to SARS-CoV-2 from Infection and Vaccination—Evidence Synthesis and Implications for New COVID-19 Vaccines. *Biomedicines*. 2023 Jan 27;11(2):370. doi: 10.3390/biomedicines11020370.
60. González S, Olszevicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct;40:101126. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101126.
61. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary—the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Mar;28(3):398-404. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.011.
62. Shkoda, A.S.; Gushchin, V.A.; Ogarkova, D.A.; Stavitskaya, S.V.; Orlova, O.E.; Kuznetsova, N.A.; Keruntu, E.N.; Pochtovyi, A.A.; Pukhov, A.V.; Kleymenov, D.A.; et al. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. *Vaccines* 2022, 10, 938. <https://doi.org/10.3390/vaccines10060938>
63. Annex: Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. 18 May 2023. [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/tag-co-vac-annex-may-2023_final_18052023.pdf?sfvrsn=59fee9ec_2
64. World Health Organization. SAGE updates COVID-19 vaccination guidance. 28 March 2023. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>

Авторский коллектив:

Тихомирова Ксения Кирилловна — аспирант отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; старший медицинский лаборант кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: tihksen@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.В. Капустин^{1,2}, Е.И. Краснова^{1,2}, Н.И. Хохлова^{1,2}, О.М. Шишкова², Л.Л. Позднякова²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

Modern aspects of central nervous system damage in patients with HIV infection (literature review)

D.V. Kapustin^{1,2}, E.I. Krasnova^{1,2}, N.I. Khokhlova^{1,2}, O.M. Shishkova², L.L. Pozdnyakova²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²City Infectious Clinical Hospital №1, Novosibirsk, Russia

Резюме

В обзоре литературы освещаются современные представления о патогенезе, патоморфологии, клинических проявлениях поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией, а также затрагиваются проблемы диагностики и лечения данных оппортунистических инфекций. Особое внимание следует уделять пациентам с тяжелым иммунодефицитом (количество CD4+T-лимфоцитов ≤ 200 кл/мкл) в связи с высоким риском развития вторичных заболеваний центральной нервной системы. Наряду с этиологической верификацией оппортунистических заболеваний центральной нервной системы, важное значение на начальном этапе диагностики имеет магнитно-резонансная томография головного мозга, с помощью которой можно выявить характерные для определенных возбудителей изменения в веществе головного мозга. Помимо базовой этиотропной терапии оппортунистических инфекций, у больных ВИЧ-инфекцией решающую роль играют эффективная антиретровирусная терапия и ее индекс проникновения в центральную нервную систему.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, иммунодефицит, центральная нервная система, токсоплазмоз, мультифокальная лейкоэнцефалопатия, антиретровирусная терапия.

Введение

В числе вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией особое место занимают поражения центральной нервной системы (ЦНС), вызванные оппортунистическими возбудителями в условиях иммунодефицита. Некоторые инфекции ЦНС, такие как токсоплазмоз, чаще встречаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с другими заболеваниями и состояниями, проводящими к иммунодефициту: трансплантация органов и тканей; лучевая терапия; онкологические заболевания. Клиническая и рентгенологическая картина оппортунистических инфекций ЦНС при ВИЧ-инфекции часто отличается от таковой у больных без иммунодефицита [3, 4], что затрудняет диагностику и терапию.

Abstract

The literature review highlights modern ideas about the pathogenesis, pathomorphology, and clinical manifestations of central nervous system damage in patients with HIV infection, and also touches on the problems of diagnosis and treatment of these opportunistic infections. Particular attention should be paid to patients with severe immunodeficiency (CD4+T-lymphocyte count < 200 cl/ml) due to the high risk of secondary diseases of the central nervous system. Along with the etiological verification of opportunistic diseases of the central nervous system, magnetic resonance imaging of the brain is important at the initial stage of diagnosis, with the help of which it is possible to identify changes in the brain substance characteristic of certain pathogens. In addition to the basic etiotropic therapy of opportunistic infections in HIV patients, effective antiretroviral therapy and its index of penetration into the central nervous system play a crucial role.

Key words: HIV infection, opportunistic infections, immunodeficiency, central nervous system, toxoplasmosis, multifocal leukoencephalopathy, antiretroviral therapy.

В лечении оппортунистических инфекций ЦНС у пациентов с ВИЧ-инфекцией важное значение имеет ранняя диагностика и своевременное начало этиотропной терапии. Широкое внедрение комбинированных схем антиретровирусной терапии (АРТ) привело к существенному снижению частоты связанных с ВИЧ-инфекцией оппортунистических заболеваний центральной нервной системы [1,4]. Так, по результатам проведенного в Великобритании исследования установлено, что среди пациентов, регулярно принимающих комбинированную АРТ, общая заболеваемость оппортунистическими инфекциями ЦНС за 10 лет наблюдения снизилась в 13 раз, однако среди пациентов, не принимающих АРТ, число регистра-

ции новых случаев поражения ЦНС увеличилось в 2 раза [2]. Также значительную роль в терапии когнитивных и неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции играет способность антиретровирусных препаратов к проникновению через гематоэнцефалический барьер (индекс пенетрации в ЦНС) [21].

Однако, несмотря на рост охвата больных антиретровирусной терапией, в РФ, как и во многих странах мира [5, 6], в клинической практике продолжают регистрироваться случаи тяжелого поражения ЦНС различными вторичными агентами при ВИЧ-инфекции [3, 4]. Среди ведущих причин, влияющих на распространенность ВИЧ-ассоциированных инфекций ЦНС, отмечают: отсутствие или позднее начало АРТ, инфицирование резистентными штаммами ВИЧ, нарушение приверженности к лечению, а также фоновую патологию ЦНС в анамнезе [4]. Наряду с вторичными заболеваниями ЦНС при ВИЧ-инфекции, обусловленными развитием иммунодефицита, ВИЧ способен оказывать непосредственное действие на клетки нервной системы, имеющие рецептор CD4 (клетки микроглии, олигодендроциты, астроциты, клетки эндотелия кровеносных сосудов и др.), вызывая их инфицирование и разрушение, что приводит к развитию тяжелых когнитивных и неврологических нарушений [7, 8].

В литературном обзоре будут представлены современные аспекты патогенеза, патоморфологии, клинические особенности, возможности диагностики и лечения наиболее актуальных ВИЧ-ассоциированных заболеваний с поражением ЦНС.

Опportunистические заболевания ЦНС и степень иммунодефицита при ВИЧ-инфекции

Наиболее частыми опportunистическими заболеваниями ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией являются: церебральный токсоплазмоз; прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ); криптококковый менингит; ЦМВ-энцефалит и туберкулезный менингит/менингоэнцефалит [4, 9]. Реже регистрируется поражение ЦНС такими инфекционными агентами, как *Candida albicans*; вирус Эпштейна – Барр; вирусы герпеса 1, 2 и 3 типов, в ряде случаев комбинированное поражение нервной системы несколькими возбудителями [4, 10]. Описаны случаи развития энцефалита при генерализованной форме пневмоцистоза [11].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией уязвимость к различным опportunистическим заболеваниям в значительной степени определяется степенью иммуносупрессии [3]. На рисунке 1 показаны уровни CD4-лимфоцитов, при которых могут раз-



Рис. 1. Уровень CD4-лимфоцитов в периферической крови (к/мкл), связанный с риском развития опportunистических инфекций ЦНС

виться определенные ВИЧ-ассоциированные опportunистические инфекции ЦНС (синий цвет).

Критический уровень CD4-лимфоцитов (красный цвет) — наиболее распространенное значение CD4 для каждой соответствующей инфекции ЦНС. Так, риск развития токсоплазмоза головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией существенно повышается при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 к/мкл, у большинства больных он регистрируется при $CD4 \leq 100$ к/мкл [12].

Туберкулезный менингит или менингоэнцефалит могут регистрироваться при различных уровнях CD4-лимфоцитов, однако наибольшее число случаев приходится на уровень CD4 менее 200 к/мкл [13]. Показано, что риск развития криптококкового менингита и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) значительно увеличивается при $CD4 \leq 200$ к/мкл [3].

Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией

Частота инфицирования людей *Toxoplasma gondii* высока в странах, где традиционно употребляют в пищу сырое мясо (Франции, Бельгии, Норвегии, странах Африки и Латинской Америки) до 60% населения. Распространенность токсоплазмоза в России у лиц в возрасте от 20 до 40 лет составляет, по различным данным, от 8 – 10% до 23% [14, 15].

Наибольший риск *Toxoplasma gondii* представляет для иммунокомпрометированных лиц, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции, у которых чаще наблюдается реактивация хронической инфекции [16]. В странах Африки и Южной Америки с высоким уровнем заболеваемости токсоплазмозом среди населения он остается наиболее распространенным ВИЧ-ассоциированным опportunистическим заболеванием ЦНС [3, 17]. Риск развития церебрального токсоплазмоза у серопозитивных пациентов заметно выше, чем у серонегативных лиц. Так, L.N. Bowen et al. (2016) указывают, что вероятность возникновения церебрального токсоплазмоза у серопозитивных пациентов в 35 раз выше, чем у серонегативных лиц. Церебральный

токсоплазмоз регистрировался только у 1,3% серонегативных пациентов с уровнем CD4+ клеток <50 клеток/мкл [3]. Реактивация инфекции, вызванной *Toxoplasma gondii*, зависит от степени иммуносупрессии, и ее частота значительно увеличивается у лиц с CD4+ количеством клеток <100 в мкл (см. рис 1.) [18]. Использование антиретровирусных препаратов существенно снижает риск развития церебрального токсоплазмоза [19].

Возбудитель токсоплазмоза способен поражать клетки ЦНС, инициируя иммуноопосредованные реакции, что приводит к развитию некротического поражения нервной системы. *T. gondii* использует иммунные клетки, такие как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и моноциты, для проникновения через гематоэнцефалический барьер и дальнейшего распространения в нервных и других клетках головного мозга. В основе патоморфологических изменений при остром течении процесса как в нервных клетках, так и внеклеточно обнаруживаются токсоплазмы. Возникают некротические изменения при слабо выраженной экссудативной, преимущественно микроглиальной реакции. В кровеносных сосудах отмечаются стаз, набухание эндотелия, разрастание клеток адвентиции и нередко тромбоз, периваскулярная «муфтообразная» лимфоидная инфильтрация. В результате поражения сосудов возможен вторичный очаговый асептический колликовационный некроз. Очаги некроза могут быть одиночными и множественными, располагаясь как в коре больших полушарий, так и в субэпендимарной зоне боковых желудочков как в сером, так и в белом веществе. В дальнейшем некротизированная ткань рассасывается с образованием кист. В полостях находится ликвор, а на их стенках обнаруживаются макрофаги, содержащие в своей цитоплазме продукты распада мозговой ткани. Участки некроза отграничены глиальным валом. Весьма характерным для токсоплазмоза является закономерно определяемый в зоне поражения кальциноз, который может быть как пылевидным, так и довольно массивным [20, 21].

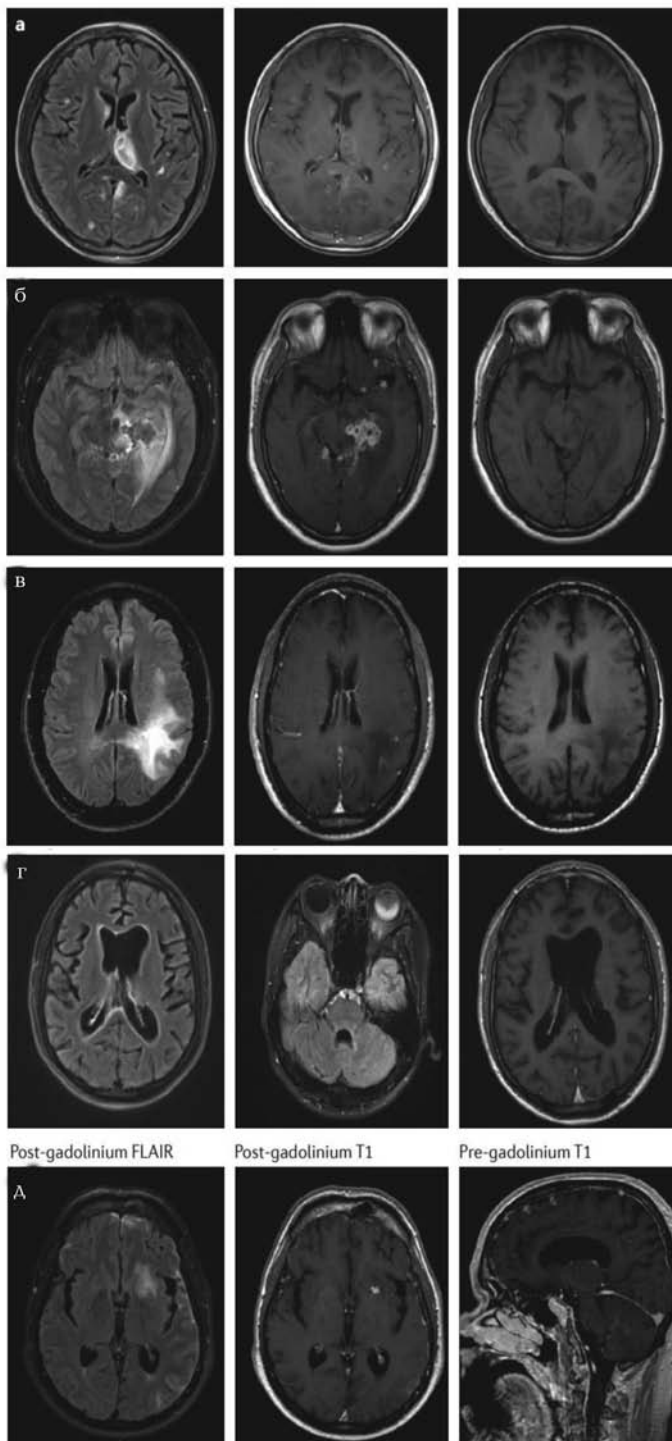
Наиболее распространенным проявлением церебрального токсоплазмоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является специфический (очаговый) энцефалит. Начало заболевания чаще подострое, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение нескольких недель. Очаговые неврологические признаки зависят от локализации патологического процесса. Часто встречаются множественные очаги в головном мозге, приводящие к возникновению мультифокальных симптомов, включая уменьшение полей зрения, судорожный синдром, афазию, апраксию, гемипарез и симптомы дисфункции мозжечка. Спутанность

сознания, когнитивные нарушения или расстройство личности могут быть ранним проявлением церебрального токсоплазмоза, однако по ходу прогрессирования заболевания на первый план выйдут симптомы очагового поражения ЦНС, определяя тяжесть течения. Важно отметить, что у больных ВИЧ-инфекцией очаги поражения головного мозга *Toxoplasma gondii* чаще локализуются в базальных ганглиях, чем в любой другой области, за исключением коры головного мозга. Таким образом, двигательные нарушения являются частым клиническим проявлением церебрального токсоплазмоза и встречаются у 31,2–84% больных, по данным разных авторов [22]. Церебральный токсоплазмоз с очаговой неврологической симптоматикой также выявляется у 30% лиц с токсоплазменным хориоретинитом [23].

Помимо очагового энцефалита, редким вариантом течения церебрального токсоплазмоза является диффузный энцефалит, который регистрируется у лиц с терминальной стадией ВИЧ-инфекции (СПИД), длительно не получающих АРТ. При диффузном энцефалите преобладает общемозговая неврологическая симптоматика (нарушение сознания и когнитивный дефицит); реже встречается судорожный синдром. При патоморфологическом исследовании часто наблюдается вовлечение белого и серого вещества с наличием микроглиальных узелков. В части узелков виден центральный некроз, в некоторых – геморрагическое пропитывание, многие из них содержат цисты *T. gondii*. В паренхиме головного мозга также наблюдаются множественные диссеминированные паразитарные кисты без воспалительной реакции [24].

Лабораторная диагностика церебрального токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции базируется на использовании методов ПЦР и ИФА. Обнаружение IgM в ИФА при манифестной форме церебрального токсоплазмоза регистрируется достаточно редко, поэтому данный метод малоинформативен. Наибольшее значение имеет выявление специфических IgG в крови в высоких титрах или их нарастание в динамике. Чувствительность метода ПЦР на обнаружение ДНК *T. gondii* в ликворе составляет 30% при 100% специфичности. При наличии типичной клинической картины церебрального токсоплазмоза для подтверждения диагноза рекомендовано сочетать методы ПЦР- и ИФА-диагностики [19].

В диагностике оппортунистических заболеваний ЦНС с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно выявить характерные для определенных возбудителей изменения в веществе головного мозга [3] (рис. 2). Типичная МРТ-картина, характерная для церебрального токсоплазмоза, представлена множественными или единичными очагами различной локализации



а) токсоплазмоз головного мозга — многочисленные гиперинтенсивные очаги поражения с перифокальным отеком в базальных ганглиях;

б) туберкулезный менингоэнцефалит — на снимках виден обширный отек большей части левой височной доли. После контрастирования визуализируется плотный многоузловой экссудат с обширным распространением по всему стволу с переходом на полушария головного мозга;

в) прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — на снимке имеется обширное поражение левой теменной области, распространяющееся на мозолистое тело. Масс-эффект отсутствует;

г) цитомегаловирусный энцефалит и ретинит — линейная область сигнала высокой интенсивности видна по всему перивентрикулярному краю. Имеются изменения в области орбит, характерные для цитомегаловирусного ретинита;

д) криптококковый менингоэнцефалит — высокая гиперинтенсивность левой лобной доли с сопутствующим усилением после контрастирования указывает на воспалительный очаг, который может сочетаться с более типичными признаками криптококкового менингита.

Рис. 2. Изменения при МРТ при различных вторичных заболеваниях ЦНС

(чаще в таламусе, базальных ганглиях и на границе серого и белого вещества головного мозга), округлой формы с выраженным перифокальным отеком. При использовании внутривенного контрастирования наблюдается накопление контраста по периферии очага [25].

В качестве дополнительного метода диагностики токсоплазмоза ЦНС у пациентов с атипичной клинической картиной, имеющих отрицательные результаты ПЦР ДНК *T. gondii* в ликворе и отсутствие специфических IgM и IgG в сыворотке крови, может быть рассмотрена биопсия головного

мозга с применением дополнительных гистологических методов окраски, таких как PAS (ШИК-реакция) и иммуногистохимия, однако данный метод имеет высокий риск осложнений и летального исхода [26].

Лечение церебрального токсоплазмоза базируется на использовании таких препаратов, как триметоприм + сульфаметоксазол из расчета 5 мг/кг по триметоприму, разделенных на 2 приема. В качестве альтернативного режима в схему лечения могут быть включены клиндамицин, доксициклин и кларитромицин [19]. Несмотря на эффективность препаратов первой линии, они не способны оказывать воздействие на бразидиозиты и латентную инфекцию. В настоящее время проводится исследование препаратов, влияющих на кальций-зависимые клеточные процессы, контролирующие подвижность возбудителя. Данная группа препаратов показала высокую эффективность в отношении действия на резервуары *T. gondii* у мышей [27]. В качестве профилактики токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией рекомендовано использование препарата триметоприм + сульфаметоксазол у лиц с уровнем CD4+ клеток <100 клеток/мкл [19].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у больных ВИЧ-инфекцией

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это тяжелое оппортунистическое заболевание ЦНС, вызываемое вирусом JC (JCV), инфицирующим олигодендроциты и астроциты. JCV широко распространен в мире, доля серопозитивного населения составляет от 67 до 88% [3, 4, 28]. Реактивация вируса и клинические проявления инфекции наблюдаются только у лиц с тяжелым иммунодефицитом. ПМЛ регистрировалась редко до начала эпидемии ВИЧ-инфекции в 1980-е гг., но уже к середине 1990-х гг. уровень заболеваемости ПМЛ существенно увеличился среди ВИЧ-инфицированных больных. Благодаря расширению охвата пациентов АРТ, удалось существенно снизить уровень заболеваемости ПМЛ, однако она все еще остается одним из распространенных оппортунистических заболеваний ЦНС [3]. В последнее время появились данные о повышенном риске развития и/или прогрессирования ПМЛ на фоне лечения препаратами из группы моноклональных антител (анти-CD20 и других групп) [29].

Первичное инфицирование JCV протекает бессимптомно, но у пациентов с иммуносупрессией инфекция может реактивироваться, приводя к развитию ПМЛ. Реактивация обычно происходит при уровне CD4-лимфоцитов <100 клеток/мкл; однако JCV-инфекция является одним из не-

многих оппортунистических заболеваний, которые могут возникать при гораздо более высоком уровне CD4+.

Основное патоморфологическое проявление ПМЛ — демиелинизация, протекающая с увеличением и слиянием первоначальных очагов и, в тяжелых случаях, развитием некротических полостей. Характерен лизис олигодендроцитов, которые выглядят набухшими с увеличенными ядрами, содержащими эозинофильные включения, и дают положительную реакцию на белки и ДНК JC-вируса при иммуногистохимическом исследовании. Инфицированные олигодендроциты располагаются, как правило, по краям очагов демиелинизации. Также поражаются астроциты, которые иногда содержат многодольчатые гиперхроматические ядра и напоминают опухолевые клетки («причудливые» астроциты). Для ПМЛ также характерна слабая выраженность воспаления или его отсутствие в очагах поражения [30, 31].

ПМЛ проявляется медленным прогрессированием неврологических нарушений в течение недель и даже месяцев. Диапазон клинических проявлений широк и может быть представлен такими симптомами, как атаксия из-за поражения мозжечка, гемипарез из-за поражения подкоркового белого вещества, двигательные расстройства из-за нарушения работы базальных ганглиев, а также поведенческие и когнитивные нарушения. Регистрируются нарушения зрения, включая гемианопсию, неспособность распознавать объекты, и даже кортикальная слепота, что наблюдается при ПМЛ значительно чаще, чем при других оппортунистических инфекциях ЦНС. Судороги могут возникать при начальных проявлениях, но чаще развиваются на более поздних стадиях течения заболевания. Головные боли встречаются редко. Прогноз течения заболевания и показатель смертности существенно зависят от уровня CD4-лимфоцитов на момент манифестации ПМЛ. Уровень смертности значительно ниже среди лиц, у которых ПМЛ развивалась на фоне приема АРТ и имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 150 клеток/мкл [28].

При исследовании ликвора отсутствуют специфические признаки: редко регистрируется плеоцитоз и повышенный уровень белка, которые не имеют важного диагностического значения. Лабораторная диагностика ПМЛ основывается на обнаружении в ликворе генетического материала JC вируса методом ПЦР, чувствительность которого составляет 80%, специфичность — 90%. Тем не менее, отрицательный результат ПЦР не исключает ПМЛ. Учитывая тот факт, что исследование СМЖ на JC вирус не является рутинным и мало доступно во многих специализированных стационарах, ведущую роль в диагностике ПМЛ играет МРТ в сочетании с анализом клинической карти-

ны заболевания [3]. При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии с помощью МРТ обнаруживаются асимметричные очаги демиелинизации в белом веществе мозга, которые могут распространяться на большие участки. Типичная локализация очагов отсутствует, но чаще их обнаруживают в теменной и затылочной областях; иногда затрагивается мозжечок [32].

На сегодняшний день эффективной противовирусной терапии ПМЛ не существует. Лечение ПМЛ базируется на назначении антиретровирусной терапии [19]. Современные разработки эффективных методов лечения ПМЛ включают в себя использование иммунных суперселективных ингибиторов, влияющих на иммунопатогенез JC-вируса. Данные методы рассматривают только в качестве дополнения к базисной АРТ [33].

Туберкулез ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией

Mycobacterium tuberculosis является одной из наиболее распространенных инфекций в мире, которой инфицировано от 2 до 3 млрд человек по всему миру. Больные ВИЧ-инфекцией подвержены высокому риску развития диссеминированных форм туберкулеза, которые часто могут осложняться поражением ЦНС. В регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом туберкулезный менингит может составлять до 27% всех случаев поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов [34].

Одним из основных путей передачи *M. tuberculosis* является воздушно-капельный с развитием поражения, прежде всего, дыхательной системы. Решающее значение в отграничении очага в легких и препятствии гематогенной диссеминации возбудителя имеет клеточный иммунитет, в частности, макрофаги. Заболевание стремительно распространяется у ВИЧ-инфицированных лиц со сниженным количеством CD4-лимфоцитов.

Воспалительный процесс при туберкулезе ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных характеризуется образованием серозно-фибринозного экссудата и высыпанием милиарных бугорков на мозговых оболочках по ходу крупных сосудов. Фибриноидный и творожистый некроз захватывает почти всю толщу оболочки, оставляя непораженными лишь отдельные участки вокруг крупных сосудов. Для патоморфологической картины туберкулезного менингита, протекающего на фоне иммунодефицита, характерны воспалительные и пролиферативно-продуктивные изменения в стенках сосудов головного мозга, что приводит к их сужению и нередко к развитию инфарктов подлежащих тканей. Такие участки ишемии нередко определяются на МСКТ и МРТ головного мозга, что может явиться основой для ошибочной диагностики инсультов различного генеза. Выраженные изме-

нения наблюдаются в мелких и средних сосудах. Поражение сосудов может также сопровождаться кровоизлиянием и тромбозами. При гистологических исследованиях у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом ЦНС преобладают инфильтративно-некротические изменения с наличием в очагах некроза кислотоустойчивых микобактерий, экссудации, альтерации. При этом зачастую специфические клеточные реакции с образованием эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова — Лангханса, а также гранул отсутствуют или имеют слабую выраженность, которая коррелирует со степенью иммуносупрессии [20, 35, 36].

При поражении *M. tuberculosis* ЦНС формируется казеозный очаг в самих мозговых оболочках или коре головного мозга. Развитие туберкулезного менингита/менингоэнцефалита является наиболее частым исходом разрыва казеозного очага, однако у лиц с сохраненными клеточно-опосредованными иммунными реакциями могут образовываться туберкулемы или туберкулезный абсцесс. В регионах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом при проведении дифференциальной диагностики внутричерепных образований у больных ВИЧ-инфекцией следует также рассматривать туберкулемы, особенно у лиц с тяжелым иммунодефицитом ($CD4 < 200$ кл/мкл) [35].

Клиническими проявлениями туберкулезного поражения ЦНС являются лихорадка, головная боль, нарушение сознания и симптомы поражения черепно-мозговых нервов. Отмечаются очаговые неврологические проявления, такие как гемиплегия, бульбарные симптомы или расстройства чувствительности. При поражении черепно-мозговых нервов часто встречаются глазодвигательные нарушения. Туберкулезный менингит или менингоэнцефалит редко протекают изолированно, чаще помимо поражения ЦНС, регистрируются очаги в легких (диссеминированная форма), реже в лимфатических узлах, кишечнике, почках [37]. Для ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС по сравнению с туберкулезом той же локализации у лиц без ВИЧ-инфекции характерна более тяжелая клиническая картина заболевания с высоким удельным весом менингоэнцефалита в структуре поражения ЦНС, в то время как у лиц без иммунодефицита при развитии туберкулеза ЦНС преобладает менингит, значительно реже встречаются очаговые изменения. Также у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным и тяжелым иммунодефицитом часто развивается генерализованный туберкулезный процесс с поражением более 3 органов [36].

Диагностика туберкулезного поражения ЦНС базируется на исследовании ликвора. В спинномозговой жидкости уровень плеоцитоза обычно невысокий (< 100 клеток/ $мм^3$), с преобладанием

нейтрофилов, содержание белка повышено, снижен уровень глюкозы. В то же время у иммунокомпетентных лиц с туберкулезным менингитом уровень плеоцитоза значительно выше (>300 клеток/ мм^3) с преобладанием лимфоцитов. Быстрая диагностика путем выявления возбудителя туберкулеза имеет решающее значение у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезным менингитом, но обнаружение кислотоустойчивых микобактерий с помощью микроскопии и культивирования часто бывает затруднительно. Решающее значение имеет ПЦР-исследование ликвора на обнаружение ДНК микобактерии туберкулеза. Для увеличения вероятности выявления возбудителя могут потребоваться дополнительные люмбальные пункции. Метод T-SPOT TB эффективен у лиц с $\text{CD4} < 200$ кл/мкл [38, 39]. МРТ при туберкулезном менингоэнцефалите используется для оценки распространённости патологического процесса в головном мозге. При туберкулезном менингоэнцефалите на МРТ можно выявить базиллярный экссудат, арахноидит, туберкулемы и утолщение мозговых оболочек. Также визуализируются крупные гранулемы с казеозным некрозом или без него [40].

Этиотропная терапия туберкулезного поражения ЦНС осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями 2022 г. «Туберкулез у взрослых» [39]. В качестве патогенетической терапии доказана высокая эффективность глюкокортикоидов (ГКС) на начальном этапе лечения. В одном из исследований показано, что неотложный старт АРТ не улучшал прогноз выживаемости пациентов, по сравнению с отсроченным началом АРТ через 2 месяца. Целесообразно дожидаться адаптации пациента к противотуберкулезной терапии, поскольку раннее начало АРТ может привести к развитию синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) и резкому ухудшению состояния больного [41].

В основе профилактики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией лежит своевременное начало антиретровирусной терапии и ее регулярный прием. Проводится химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных с высоким риском его развития: при уровне $\text{CD4} < 350$ кл/мкл лицам, контактным по туберкулезу [39].

Криптококковое поражение ЦНС

Криптококковый менингит — это грибковая инфекция ЦНС, чаще вызываемая *Cryptococcus neoformans* или реже — *Cryptococcus gattii*. Криптококк — это повсеместно распространенный возбудитель, обнаруживаемый в почве и птичьим помете, заражение человека обычно реализуется посредством вдыхания мелких бескапсульных форм, которые, достигая альвеол, создают первичный

очаг инфекции, которая гематогенным путем распространяется в различные органы и ткани. Криптококковый менингит у больных ВИЧ-инфекцией в РФ в структуре поражения ЦНС регистрируется достаточно часто [42]. В странах Африки и Южной Америки он является ведущим типом оппортунистической инфекции ЦНС, на долю которого приходится 15–20% смертей, связанных с ВИЧ-ассоциированными поражением ЦНС. Развитие криптококкового менингита наиболее часто регистрируется у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4 -лимфоцитов < 50 клеток/мкл и редко встречается у больных с количеством $\text{CD4} +$ более 200 клеток/мкл [3].

Для поражения ЦНС при криптококкозе у больных ВИЧ-инфекцией характерна картина хронического воспаления с наличием гигантских и эпителиоидных клеток, макрофагов, лимфоцитов. При микроскопии наблюдается скопление грибковых элементов в нейропиле [39]. Для лучшей визуализации грибов и возможности оценить состояние их полисахаридной капсулы необходимы дополнительные методы окраски реактивом Шиффа и альциановым синим. Для криптококков характерно нахождение в «микрокистах» в веществе головного мозга и других органов с минимальной клеточной реакцией. Лишь иногда можно наблюдать их фагоцитоз макрофагами, изредка определяются гигантские многоядерные клетки [20].

Начало заболевания обычно подострое, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение 2–4 недель. Чаще пациенты жалуются на распирающую головную боль, вялость, лихорадку и общую слабость. Классические менингеальные признаки, такие как ригидность затылочных мышц, светобоязнь и положительный симптом Кернига, встречаются только у четверти пациентов. Появление психических нарушений, таких как эмоциональная лабильность, агрессивность, является неблагоприятным признаком [44].

Одним из методов диагностики криптококкоза является определение уровня антигена криптококков в крови. По результатам проведенного в Уганде исследования у ВИЧ-инфицированных с криптококкозом ЦНС установлено, что титры криптококкового антигена присутствуют в крови в среднем за 22 дня до появления клинической симптоматики. Ранняя криптококковая антигенемия увеличивала риск смертности от последующего развития криптококкового менингита/менингоэнцефалита у пациентов в одной когорте из Уганды более чем в 4 раза и в когорте из Кейптауна более чем в 3 раза [45, 46]. Последующее исследование, проведенное в Танзании и Замбии, выявило, что выявление криптококкового антигена в сыворотке крови больных ВИЧ-инфекцией связано

с почти трехкратным увеличением риска смертности от поражения ЦНС, независимо от количества CD4+ клеток, даже на фоне эффективно проводимой антиретровирусной терапии, а ранний скрининг и лечение криптококковой антигемии снижает смертность на 30%. Установлено, что уровень смертности от криптококкового менингита напрямую коррелирует с грибковой нагрузкой в ликворе, изменением психического статуса при манифестации клинической картины и своевременностью начала этиотропной терапии [45]. Рекомендовано проведение обследования на антиген *Cryptococcus neoformans* всех пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов <100 клеток/мкл при первичном обследовании [19].

Диагностическая люмбальная пункция при подозрении на криптококковый менингит может выявить плеоцитоз, высокий уровень белка и повышенное ликворное давление. Изменения в ликворе при ВИЧ-ассоциированном криптококковом менингите отличаются от случаев развития криптококкового поражения ЦНС у пациентов без ВИЧ-инфекции низким уровнем плеоцитоза и более высокой грибковой нагрузкой в ликворе [3]. Диагноз криптококкового менингита верифицируется, в первую очередь, на основании выявления криптококков либо криптококкового антигена в ликворе.

Хотя очаговые поражения ЦНС не характерны для криптококковой инфекции, нейровизуализация играет большое значение в диагностике и оценке прогноза выживаемости пациентов. Ряд авторов сообщают, что у пациентов с уровнем CD4+ < 50 клеток/мкл в 25% случаев визуализируется поражение ЦНС. Первоначальные результаты МРТ-исследования головного мозга бывают в норме у 2–8% пациентов, а результаты компьютерной томографии (КТ) не имеют отклонений от нормы у 47% пациентов. В связи с этим выполнение МРТ более предпочтительно, чем КТ. Наиболее характерными изменениями для криптококкового поражения ЦНС являются внутримозговые образования, расширенные ликворные пространства, кортикальные и лакунарные инфаркты, псевдокисты и гидроцефалия. Реже наблюдаются очаговые поражения в среднем мозге, мозолистом теле или мозжечке. Лакунарные инсульты встречаются у 20% пациентов [47, 48].

Повышенное давление в ликворе отмечается у 50–75% пациентов с криптококковым менингитом. В исследовании, опубликованном в 2016 г., 58% таких пациентов нуждались в лечебных люмбальных пункциях для купирования внутричерепной гипертензии, из них 45% пациентов в конечном итоге потребовались процедуры вентрикулоперитонеального шунтирования. Выживаемость у последних составила 54%. Лечение внутричерепной

гипертензии с помощью повторных люмбальных пункций способствует снижению уровня смертности на 69% [49].

Лечение криптококкового менингита состоит из 3 этапов: индукции, основной и поддерживающей терапии. Для ВИЧ-позитивных пациентов рекомендуют индукционную терапию криптококкового менингита, которая состоит из комбинированной противогрибковой терапии амфотерицином В (0,7–1 мг/кг ежедневно), курсом 14 дней, затем флуконазол по 400 мг 1 раз в сутки под контролем биохимических показателей. Показано, что данная схема более эффективна, чем использование только амфотерицина в качестве монотерапии. Курс базисного лечения, обычно с применением флуконазола, рекомендуется продолжать не менее 8 недель. Поддерживающая терапия обычно состоит из более низкой дозы (200 мг) флуконазола в течение как минимум 6 мес., после чего его применение можно прекратить, если вирусная нагрузка подавлена и уровень CD4+ клеток составляет >100 клеток/мкл. При снижении уровня CD4+ менее 100 или возникновении вирусемии ВИЧ-1 следует повторно начать курс поддерживающей терапии. Итраконазол используется в качестве альтернативы флуконазолу для поддерживающей терапии (в той же дозировке, что и флуконазол), но его эффективность ниже [19]. Новые азолы, такие как вориконазол или позаконазол, применялись для индукционной и поддерживающей терапии, но данные об их эффективности ограничены [50]. Появляются новые противогрибковые средства, в основе фармакодинамики которых лежит предотвращение активации пути СYP51, который может повышать резистентность флуконазола, и в настоящее время активно проводятся клинические исследования их эффективности [51]. Использование дексаметазона становится все более распространенным в клинической практике, однако двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало повышенную смертность в основной группе больных, получавших дексаметазон (47%), по сравнению с группой плацебо (41%). Более того, инвалидизация и нежелательные явления преобладали в основной группе [52].

Цитомегаловирусная инфекция и поражение ЦНС

Поражение нервной системы при цитомегаловирусной инфекции у лиц без иммуносупрессии регистрируется редко, но характеризуется тяжелым течением и высоким риском летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией. ЦМВ может вызвать энцефалит, полирадикулит или специфический ретинит. Также описаны случаи развития миелита. Все вышеуказанные структурные пора-

жения нервной системы регистрируются исключительно у пациентов с очень тяжелым иммунодефицитом ($CD4 + < 50$ кл/мкл) [3]. Помимо иммунокомпрометированных лиц, особую группу риска составляют новорожденные. Врожденная ЦМВ-инфекция протекает в манифестной или субклинической форме и может являться причиной антели постнатальной гибели новорожденного, а также необратимых инвалидизирующих поражений, таких как нейросенсорная тугоухость, слепота, детский церебральный паралич и задержка нервно-психического развития [53].

Цитомегаловирусный энцефалит микроскопически характеризуется перивентрикулярной и мозжечковой локализацией, а также присутствием цитомегаловирусных клеток, содержащих внутриядерные и/или интрацитоплазматические включения, микроглиальные узелки и очаги некроза. Цитомегаловирус (ЦМВ) может поражать почти все типы клеток ЦНС [3].

Цитомегаловирусный энцефалит протекает остро, с постепенным нарастанием клинической симптоматики в течение 2–3 недель. Преобладают такие симптомы, как вялость, спутанность сознания, нарушение походки и головные боли, также могут регистрироваться судороги, симптомы поражения черепно-мозговых нервов или атаксия. Изолированное поражение ЦНС при цитомегаловирусной инфекции встречается достаточно редко, чаще оно диагностируется в сочетании ЦМВ-пневмонии с энцефалитом. Анализ ликвора обычно выявляет нейтрофильный плеоцитоз и повышенный уровень белка. Для верификации ЦМВ-энцефалита используют ПЦР-исследование ликвора для выявления ДНК ЦМВ [54].

Цитомегаловирусный полирадикулит проявляется потерей чувствительности нижних конечностей и двигательной слабостью в сочетании с арефлексией и нарушением функции тазовых органов. Течение заболевания острое или подострое, часто развивается нижняя параплегия. Для диагностики ЦМВ-полирадикулита также используют ПЦР-исследования ликвора [55]. При ЦМВ-энцефалите при МРТ выявляются множественные гиперинтенсивные субкортикально расположенные очаги воспаления паренхимы мозга, а также участки кистозной трансформации [56].

Первой линией лечения цитомегаловирусного энцефалита или полирадикулита является внутривенное введение ганцикловира в дозе 5 мг/кг 2 раза в день, обычно в течение 3–6 недель, до исчезновения клинической симптоматики. Клинический ответ на терапию и вирусная нагрузка ДНК ЦМВ в ликворе могут определять решение о переходе на пероральную терапию валганцикловиrom, 900 мг 2 раза в день. Однако роль валганцикловира при ЦМВ-энцефалите до конца не установлена,

в связи с чем оптимизация АРТ продолжает оставаться основой лечения [19].

Другие инфекционные поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией

Наряду с рассмотренными выше оппортунистическими возбудителями, для поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции актуальны инфекционные агенты, которые в условиях тяжелого иммунодефицита склонны к быстрой генерализации процесса и чрезвычайно агрессивному течению, такие как: аспергиллез, вирус простого герпеса и вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) [57].

Аспергиллез у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания протекает с преимущественным поражением легких. Головной мозг – второй по частоте орган, поражаемый аспергилами. Поражение нервной системы может протекать с развитием аспергиллезного некротического менингоэнцефалита и абсцессов головного мозга. Локализация поражения преимущественно в полушариях и мозжечке. Описаны случаи развития лептоменингита и поражения сосудов мозга с развитием нарушения мозгового кровообращения. Клиническая картина зависит от локализации поражения в головном мозге и, как правило, характеризуется очаговыми изменениями (двигательные, чувствительные и афатические расстройства). Прижизненная диагностика аспергиллеза базируется на обнаружении очагов в легких с использованием КТ и обнаружении аспергилл в культуре или при микроскопическом исследовании материала [58, 59].

Реактивация вируса простого герпеса (ВПГ) у лиц с тяжелым иммунодефицитом за счет гематогенной диссеминации может вызывать поражение ЦНС. Частота герпетического энцефалита среди поражений ЦНС при ВИЧ-инфекции составляет от 1 до 3%. Заболевание характеризуется подострым течением и медленным прогрессированием клинических симптомов, таких как: слабость, сонливость, менингеальные симптомы с последующим присоединением очаговой симптоматики и поведенческих нарушений. Лихорадка иногда отсутствует. Диагностика основана на выявлении ДНК ВПГ в ликворе при помощи ПЦР [60, 61].

При инфекции, вызванной ВЭБ, у лиц без иммуносупрессии, нервная система поражается редко (до 5%). На продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции наблюдаются: энцефалит, менингит, полинейропатия (синдром Гийена – Барре) и поперечный миелит [62]. Поражение ЦНС при ВЭБ-инфекции обычно развиваются в первые 2 недели заболевания. Энцефалит может быть первым и единственным проявлением инфекции. Он протекает с лихорадкой, нарушениями сознания, эписиндромом, очаговыми поражениями, мозжечковой атаксией.

При стволовой локализации процесса возможен летальный исход. Диагностика основана на выявлении в ликворе ДНК ВЭБ методом ПЦР, а также ИФА IgM ВЭБ в сыворотке крови [63].

Первичное поражение головного мозга ВИЧ-1

При проникновении в ткани головного мозга ВИЧ-1 находится в интерстиции, контактируя с несколькими группами клеток, имеющих CD4- и корецепторы. Запускается процесс инфицирования CD4-рецепторных клеток и размножение ВИЧ. Постепенная репликация ВИЧ-1 и разрушение клеток головного мозга приводят к появлению клинической симптоматики [4, 7, 8]. К первичным поражениям нервной системы при ВИЧ относятся: ВИЧ-ассоциированные энцефало-, миело-, полинейропатии и другие поражения ЦНС, обусловленные ВИЧ-инфекцией (асептический менингит, менингоэнцефалит). ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные нарушения (HAND – HIV-associated neurocognitive disorders) устанавливаются в случае, если на основании клинических и лабораторных исследований исключены инфекционные и метаболические поражения ЦНС, депрессия и другие причины. Когнитивные и психические нарушения всегда сочетаются с двигательными, хотя последние могут быть слабо выражены. Установление диагноза требует целостной оценки вирусологического и иммунного статуса больного, оценки характера принимаемых им препаратов, употребления наркотических средств, анализа сопутствующих заболеваний, а также невро- и психоневрологического обследования. Диагноз обычно ставится методом исключения. Лабораторные и инструментальные исследования направлены в основном на исключение других причин неврологических нарушений. Лечение ВИЧ-ассоциированных поражений основано на назначении АРТ с высоким индексом пенетрации в ЦНС [4, 7, 8].

Заключение

Опportunистические заболевания центральной нервной системы часто встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов при определенных уровнях иммуносупрессии. Это требует осторожности профильных специалистов в плане своевременной диагностики вторичных заболеваний ЦНС у ВИЧ-инфицированных. Также следует учитывать возможность прямого поражения ЦНС ВИЧ-1, при котором преобладают психические и когнитивные нарушения. В продвинутой стадии ВИЧ-инфекции зачастую первым и единственным клиническим проявлением являются именно церебральные нарушения вследствие вторичного поражения ЦНС, что определяет необходимость обследования пациентов с невроло-

гической симптоматикой на ВИЧ-инфекцию как в амбулаторно-поликлиническом звене, так и в стационарах разного профиля. Опportunистические инфекции центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных имеют весьма широкий спектр неврологических проявлений, что требует не только общего исследования ликвора, но и метода ПЦР для верификации опportunистических возбудителей, а также дополнительного использования для диагностики инструментальных методов, среди которых наиболее информативна МРТ.

Ранняя диагностика и начало специфической терапии играют решающую роль в прогнозе выживаемости при вторичном поражении ЦНС при ВИЧ-инфекции. В некоторых случаях раннее начало АРТ сразу после постановки диагноза опportunистического поражения ЦНС имеет преимущество в виде повышения иммунной реактивности, однако данный подход сопряжен с риском развития синдрома восстановления иммунной системы (СВИС). Независимо от сроков АРТ, тяжелая форма СВИС требует использования в терапии ГКС, но последние могут быть противопоказаны при некоторых опportunистических заболеваниях. С другой стороны, высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 подвергает пациента высокому риску развития ВИЧ-ассоциированного нейрокогнитивного дефицита, связанного с прямым цитопатическим действием ВИЧ. Эффективная и продолжительная АРТ-терапия для поддержания стабильного количества CD4+ клеток >200 клеток/мкл и вирусной супрессии является наилучшей стратегией профилактики большинства опportunистических инфекций ЦНС у ВИЧ-инфицированных лиц. В случае смерти пациента с ВИЧ-инфекцией с целью улучшения качества морфологической диагностики требуется квалифицированное вскрытие с использованием клинических рекомендаций МЗ РФ [20].

Литература

1. Sadiq U, Shrestha U, Guzman N. Prevention of Opportunistic Infections in HIV/AIDS. In: StatPearls[Internet]. 2023 May 22. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513345
2. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur. J. Neurol.* 2011 Mar; 18(3):527-34.
3. Bowen LN, Smith B, Reich D, et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016 Oct 27; 12(11):662-674.
4. Thakur KT. CNS infections in HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2020 Jun; 33(3):267-272.
5. Форма федерального статистического наблюдения №61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» за 2021 год.
6. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС. – 2022. – 34с.
7. Евзельман, М.А. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции / М.А. Евзельман [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 89–93.

8. Meyer AC, Njamnshi AK, Gisslen M, et al. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022 Jun 14;13:843801.
9. Портнова, Р.Г. Оппортунистические инфекции центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных больных / Р.Г. Портнова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. — 2018. — Т. 2, № 4. — С 51 — 55.
10. Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2021 Jun 15; 425:117453.
11. Краснова, Е.И. Генерализованный пневмоцистоз при ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы / Е.И. Краснова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 71 — 76.
12. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, et al. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18; 14(3):e237456.
13. Purmohamad A, Azimi T, Nasiri MJ, et al. HIV-Tuberculous Meningitis Co-Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021; 22(7):960-968.
14. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr; 213(4):828-45
15. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2021; 51(2-3):95-121.
16. Zhao XY, Ewald SE. The molecular biology and immune control of chronic *Toxoplasma gondii* infection. *J Clin Invest*. 2020 Jul 1; 130(7):3370-3380.
17. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun;12(3):214-23.
18. Jones JL, Kruszon-Moran D, Rivera HN, et al. *Toxoplasma gondii* seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 90(6):1135-9.
19. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых, утв. МЗ РФ в 2020 г.
20. Клинические рекомендации: Посмертная и прижизненная патологоанатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции) / В.А. Цинзерлинг В.А. [и др.]. — 2019. — 52 с.
21. Azovtseva OV, Viktorova EA, Bakulina EG, et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). *Epidemiol Infect*. 2020;148:e142.
22. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023 Feb; 117(1):14-23.
23. Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*. 2022 Jan;42(1):295-321.
24. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, Senior T. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18;14(3):e237456.
25. Шнякин, П.Г. Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля / П.Г. Шнякин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2023. — Т. 17, №1. — С. 75 — 81.
26. Riche M, Marijon P, Amelot A, et al. Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 2021 Sep 10;136(3):867-876.
27. Débère H, Moiré N, Baron F, et al. A Novel Calcium-Dependent Protein Kinase 1 Inhibitor Potently Prevents *Toxoplasma gondii* Transmission to Foetuses in Mouse. *Molecules*. 2021 Jul 10; 26(14):4203.
28. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2018; 152:123-137.
29. Sharma K, Tolaymat S, Yu H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Sci*. 2022 Dec 15; 443:120459.
30. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology*. 2023 Jul 24;10.1212/WNL.0000000000207622.
31. Белов, Б.С. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты / Б.С. Белов // Современная ревматология. — 2015. — Т. 9, № 3. — С. 4 — 9.
32. Дроздов, А.А. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики структурных поражений головного мозга у пациентов со СПИДом по данным МРТ (обзор литературы) / А.А. Дроздов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2018. — Т. 13, № 4. — С. 403 — 418.
33. Boumaza X, Bonneau B, Roos-Weil D, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors. *Ann Neurol*. 2023 Feb; 93(2):257-270.
34. Gupta M, Munakomi S. CNS Tuberculosis. 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 36256788
35. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, et al. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*. 2019 Feb;105(2):267-280.
36. Новицкая, О.Н. Особенности диагностики и лечения туберкулеза центральной нервной системы, протекающего на фоне ВИЧ-инфекции: автореф. дис... д-ра мед.наук / О.Н. Новицкая. — М., 2014. — 52 с.
37. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, et al. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. *Clin Neuroradiol*. 2019; 29(1):3-18.
38. Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):396-402.
39. Клинические рекомендации: Туберкулез у взрослых, утв. МЗ РФ в 2022 г.
40. Синицын, М. В. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемиологических условиях / Е.М. Богородская [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7, №1. — С. 111 — 120.
41. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(11):1374-83.
42. Перегудова, А.Б. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы / А.Б. Перегудова [и др.] // Терапевтический архив. — 2010. — Т. 82, №11. — С. 22 — 27.
43. Конопляник, О.В. Генерализованный криптококкоз внутренних органов / О.В. Конопляник [и др.] // Проблемы Здоровья и Экологии. — 2020. — Т. 65, № 3. — С. 123 — 129.
44. Fisher KM, Montrieff T, Ramzy M, et al. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Intern Emerg Med*. 2021;16(4):1031-1042.
45. French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS*. 2002 May 3; 16(7):1031-8.
46. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 1;48(7):856-62.
47. Loyse A, Moodley A, Rich P, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. 2015 Jun;70(6):668-75.

48. Katchanov J, Blechschmidt C, Nielsen K, et al. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eight-year delay: an interplay of infection and immune reconstitution. *Int J STD AIDS*. 2015 Oct;26(12):912-4.
49. Cherian J, Atmar RL, Gopinath SP. Shunting in cryptococcal meningitis. *J Neurosurg*. 2016 Jul;125(1):177-86. doi: 10.3171/2015.4.JNS15255. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26517766.
50. Yao Y, Zhang JT, Yan B, et al. Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47(10):694-700.
51. Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro J, et al. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: update and recent advances. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jan;55(1):105807.
52. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2016 Feb 11;374(6):542-54.
53. Клинические рекомендации: Врожденная цитомегаловирусная инфекция (2023), утв. МЗ РФ.
54. Silva CA, Oliveira AC, Vilas-Boas L, et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010 Nov-Dec;52(6):305-10.
55. Yun JH, Hsiao MY, Boudier-Revéret M, et al. Cytomegalovirus lumbosacral polyradiculitis in patients with long-term use of an oral corticosteroid: a case report. *BMC Neurol*. 2022 Mar 14;22(1):90.
56. Cho SM, Mays M. Restricted Diffusion MRI Lesions in HIV-Associated CMV Encephalitis. *Neurohospitalist*. 2018;8(1):NP3-NP4.
57. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care*. 2017 Apr;23(2):128-133
58. Вербах Т.Э., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С. Аспергиллез головного мозга: трудности диагностики. Клинический случай / Т.Э. Вербах, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, Е.С. Остапчук // Клиническая практика. — 2022. — Т. 13, №4. — С. 88-92.
59. Инфекционные болезни: национальное руководство - 3-е изд., перераб. и доп. / Н.Д. Ющук [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 1104 с.
60. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics*. 2016 Jul;13(3):493-508
61. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство — 2-е изд., перераб. и доп. / В.В. Покровский [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 696 с.
62. Ешмолов, С.Н. Поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях / С.Н. Ешмолов [и др.] // Детские инфекции. — 2022. — Т. 21, №4. — С. 15–20.
63. Wang Y, Yang J, Wen Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jan;145:112392.
4. Thakur KT. CNS infections in HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2020 Jun; 33(3):267-272.
5. Форма федерал'ного статистического nablyudeniya №61 «Svedeniya o VICH-infekcii» za 2021 god.
6. Global HIV & AIDS statistics UNAIDS. — 2022.
7. Evzel'man M.A. ZHurnal nevrologii i psihatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115(3): 89-93 (in Russian).
8. Meyer AC, Njamnshi AK, Gisslen M, et al. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022 Jun 14;13:843801.
9. Portnova R.G. Vestnik soveta molodyh uchyonyh i specialistov CHelyabinskoy oblasti. 2018; 2(4): 51-55 (in Russian).
10. Paruk HF, Bhigjee AI. Review of the neurological aspects of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2021 Jun 15; 425:117453.
11. Krasnova E.I. Infekcionnye bolezni. 2015; 13(2): 71-76 (in Russian).
12. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, et al. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18; 14(3):e237456.
13. Purmohamad A, Azimi T, Nasiri MJ, et al. HIV-Tuberculous Meningitis Co-Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021; 22(7):960-968.
14. Xiao J, Yolken RH. Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 Apr; 213(4):828-45
15. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2021; 51(2-3):95-121.
16. Zhao XY, Ewald SE. The molecular biology and immune control of chronic *Toxoplasma gondii* infection. *J Clin Invest*. 2020 Jul 1; 130(7):3370-3380.
17. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Jun;12(3):214-23.
18. Jones JL, Kruszon-Moran D, Rivera HN, et al. *Toxoplasma gondii* seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 90(6):1135-9.
19. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция у взрослых, МЗ РФ 2020
20. Клинические рекомендации: Посмертная и прижизненная патологоанатомическая диагностика болезни, вызванной ВИЧ (ВИЧ-инфекции) / V.A. Cinzerling V.A. [и др.]. — 2019. — 52 с.
21. Azovtseva OV, Viktorova EA, Bakulina EG, et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). *Epidemiol Infect*. 2020;148:e142.
22. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023 Feb; 117(1):14-23.
23. Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*. 2022 Jan;42(1):295-321.
24. Pearce J, Sheridan R, Shaw J, Senior T. Diffuse encephalitic toxoplasmosis in HIV. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 18;14(3):e237456.
25. SHnyakin P.G. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii. 2023; 17(1): 75-81 (in Russian).
26. Riche M, Marijon P, Amelot A, et al. Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 2021 Sep 10;136(3):867-876.
27. Débare H, Moiré N, Baron F, et al. A Novel Calcium-Dependent Protein Kinase 1 Inhibitor Potently Prevents *Toxoplasma gondii* Transmission to Foetuses in Mouse. *Molecules*. 2021 Jul 10; 26(14):4203.
28. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2018; 152:123-137.
29. Sharma K, Tolaymat S, Yu H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in anti-CD20 and other monoclonal

antibody (mAb) therapies used in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Sci.* 2022 Dec 15; 443:120459.

30. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Pathogenesis, Diagnostic Tools, and Potential Biomarkers of Response to Therapy. *Neurology.* 2023 Jul 24;10.1212/WNL.0000000000207622.

31. Belov B.S. *Sovremennaya revmatologiya.* 2015; 9(3): 4-9 (in Russian).

32. Drozdov A.A. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina.* 2018; 13(4): 403-418 (in Russian).

33. Boumaza X, Bonneau B, Roos-Weil D, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors. *Ann Neurol.* 2023 Feb; 93(2):257-270.

34. Gupta M, Munakomi S. *CNS Tuberculosis.* 2023 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 36256788

35. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, et al. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol.* 2019 Feb;105(2):267-280.

36. Novickaya O.N. Osobennosti diagnostiki i lecheniya tuberkuloza central'noj nervnoj sistemy, protekayushchego na fone VICH-infekcii [Features of diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system occurring against the background of HIV infection] [autoabstract]. Moscow (Russia): 2014. 52 p (in Russian).

37. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, et al.. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. *Clin Neuroradiol.* 2019; 29(1):3-18.

38. Dian S, Ganiem AR, van Laarhoven A. Central nervous system tuberculosis. *Curr Opin Neurol.* 2021 Jun 1;34(3):396-402.

39. Klinicheskie rekomendacii: Tuberkulez u vzroslyh, utv. MZ RF 2022.

40. Sinicyn M. V. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 7(1): 111-120 (in Russian).

41. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(11):1374-83.

42. Peregudova A.B. *Terapevticheskij arhiv.* 2010; 82(11): 22-27 (in Russian).

43. Konoplyanik O.V. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020; 65(3): 123-129 (in Russian).

44. Fisher KM, Montrieff T, Ramzy M, et al. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):1031-1042.

45. French N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS.* 2002 May 3; 16(7):1031-8.

46. Jarvis JN, Lawn SD, Vogt M, et al. Screening for cryptococcal antigenemia in patients accessing an antiretroviral treatment program in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2009 Apr 1;48(7):856-62.

47. Loyse A, Moodley A, Rich P, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect.* 2015 Jun;70(6):668-75.

48. Katchanov J, Blechschmidt C, Nielsen K, et al. Cryptococcal meningoencephalitis relapse after an eight-year delay: an interplay of infection and immune reconstitution. *Int J STD AIDS.* 2015 Oct;26(12):912-4.

49. Cherian J, Atmar RL, Gopinath SP. Shunting in cryptococcal meningitis. *J Neurosurg.* 2016 Jul;125(1):177-86. doi: 10.3171/2015.4.JNS15255. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26517766.

50. Yao Y, Zhang JT, Yan B, et al. Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(10):694-700.

51. Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro J, et al. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: update and recent advances. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jan;55(1):105807.

52. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2016 Feb 11;374(6):542-54.

53. Klinicheskie rekomendacii: Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya (2023), utv. MZ RF.

54. Silva CA, Oliveira AC, Vilas-Boas L, et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010 Nov-Dec;52(6):305-10.

55. Yun JH, Hsiao MY, Boudier-Revéret M, et al. Cytomegalovirus lumbosacral polyradiculitis in patients with long-term use of an oral corticosteroid: a case report. *BMC Neurol.* 2022 Mar 14;22(1):90.

56. Cho SM, Mays M. Restricted Diffusion MRI Lesions in HIV-Associated CMV Encephalitis. *Neurohospitalist.* 2018;8(1):NP3-NP4.

57. Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care.* 2017 Apr;23(2):128-133

58. Verbaah T.E. *Klinicheskaya praktika.* 2022; 13(4): 88-92 (in Russian).

59. YUshchuk N.D. *Infectious diseases: national guidelines: GEOTAR-Media.* Moscow; 2021 (in Russian)

60. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics.* 2016 Jul;13(3):493-508

61. Pokrovskij V.V. HIV infection and AIDS: national guidelines: GEOTAR-Media. Moscow; 2020 (in Russian)

62. Eshmolov S.N. *Detskie infekcii.* 2022; 21(4): 15-20 (in Russian).

63. Wang Y, Yang J, Wen Y. Lessons from Epstein-Barr virus DNA detection in cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for EBV-induced central nervous system dysfunction among HIV-positive patients. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jan;145:112392.

Авторский коллектив:

Капустин Дмитрий Вячеславович — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: +7-913-982-96-29, e-mail: dmitrij_kapustin_1991@inbox.ru

Краснова Елена Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-787-09-00, e-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Хохлова Наталья Игоревна – доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н., доцент; тел.: +7-913-744-71-21, e-mail: talitas@bk.ru

Шишкова Ольга Михайловна – врач-патологоанатом Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: +7-906-994-68-86, e-mail: gikb1@yandex.ru

Позднякова Лариса Леонидовна – главный врач Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: +7-913-917-02-86, e-mail: gikb1@yandex.ru



ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЁРЫ ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ТЯЖЁЛОМ ТЕЧЕНИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДАХ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А. Коньшко¹, Л.И. Вольнец², Г.С. Коньшко³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Смоленская областная клиническая больница, Смоленск, Россия

³Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Laboratory markers of multiple organ pathology in severe cases and adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection (systematic review)

N.A. Konyshko¹, L.I. Volynets², G.S. Konyshko³

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

²Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

³Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Резюме

Представлены современные научно обоснованные сведения о лабораторных параметрах пациентов с тяжёлым течением и неблагоприятными исходами инфекции SARS-CoV-2. Проанализированы полнотекстовые публикации клинических, рандомизированных и когортных исследований, систематические обзоры и мета-анализы из научных баз PubMed, Elsevier, Scopus, Google Scholar, E-library за период с 2019 по 2022 г. Определены конкретные биомаркеры, включая воспалительные и иммунологические параметры (C-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин-6, D-димер, ферритин), гематологические (количество нейтрофилов, лимфоцитов, их соотношение, RDW), миокардиальные (тропонин, креатинкиназа, миоглобин), печеночные (АСТ, АЛТ, общий билирубин, альбумин) и характеризующие повреждение легких (гликопротеин Кребса фон ден Лунгена-6), которые могут быть использованы для стратификации риска, в качестве прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания, в том числе полиорганной недостаточности, тяжёлого течения и летального исхода пациентов с COVID-19. В исследованиях продемонстрирована роль новых биомаркеров воспалительных и системных проявлений COVID-19: прокальцитонина, кальпротектина и пресепсина.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, прогностические биомаркеры, тяжёлое течение COVID-19, полиорганная недостаточность.

Введение

Цель обзора — представить современные научно обоснованные сведения о лабораторных параметрах пациентов с тяжёлым течением и неблагоприятными исходами инфекции SARS-CoV-2. Проанализированы полнотекстовые публикации

Abstract

The aim of the review: to present up-to-date scientifically based information about the laboratory parameters of patients associated with severe SARS-CoV-2 infection and internal organ damage. Materials and methods: full-text publications of clinical, randomized and cohort studies, systematic reviews and meta-analyses from scientific databases PubMed, Elsevier, Scopus, Google Scholar, E-library for the period from 2019 to 2022 were analyzed. Results. Specific biomarkers were identified, including inflammatory and immunological parameters (C-reactive protein, procalcitonin, IL6), hematological (number of lymphocytes and neutrophils, NLR, D-dimer, ferritin, RDW), myocardial (troponin, creatinekinase-MB, myoglobin), hepatic (AST, ALT, total bilirubin, albumin) and characterizing lung injury (KL-6), which can be used for risk stratification, as prognostic biomarkers of adverse clinical consequences, including death in patients with COVID-19. The studies demonstrated new biomarkers of inflammatory and systemic manifestations of COVID19: procalcitonin, calprotectin and presepsin.

Key words: laboratory diagnostics, prognostic parameters, severe COVID-19, multiple organ failure.

клинических, рандомизированных и когортных исследований, систематические обзоры и мета-анализы из научных баз PubMed, Elsevier, Scopus, Google Scholar, E-library за период с 2019 по 2022 г. [1 – 107].

Инфекция SARS-CoV-2 может протекать в виде различных клинических форм от бессимптомного

носительства до заболевания тяжёлой степени, характеризующегося пневмонией, дыхательной или полиорганной недостаточностью и неблагоприятными исходами. Клинико-лабораторные параметры можно рассматривать в качестве диагностических и прогностических маркеров риска тяжелого течения, поражения внутренних органов и исходов инфекции SARS-CoV-2. В научных работах представлены лабораторные параметры с оценкой их диагностической и прогностической значимости при различных клинических вариантах течения инфекции SARS-CoV-2 (табл.) [1 – 107].

Лабораторные параметры пациентов при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 с полиорганной недостаточностью

Достоверно доказана связь тяжелого течения и/или летальных исходов при COVID-19 с возрастом старше 55 лет, множественной коморбидной патологией, обширным поражением легких, гипоксией, рядом патологических лабораторных показателей и биомаркерами полиорганной патологии.

Тяжелое течение COVID-19 характеризуется лимфопенией, повышением уровня С-реактивного

Таблица

Лабораторные параметры и их статистические характеристики как неблагоприятные прогностические критерии при COVID-19 [1–107]

Лабораторные параметры	Статистические характеристики биомаркеров при неблагоприятном течении COVID-19
Лейкоциты	М 24 10 ⁹ /л; 95% ДИ 20,2 – 28,0 10 ⁹ /л
Лимфоциты	95% ДИ 0,5 – 1,5 10 ⁹ /л
Тромбоциты	95% ДИ 100 – 150 10 ⁹ /л
СОЭ	М 61,2 мм/ч; 95% ДИ 41,3 – 81,0
Гемоглобин, г/л	М 120; 95% ДИ 39 – 140
RDW	М 15,8; ССР 0,56; 95% ДИ 0,31 – 0,81
СОЭ, мм/ч	М 69; 95% ДИ 34 – 104
Фибриноген, г/л	ССР 0,587 г/л; 95% ДИ 0,445 – 0,730
Фибрин, г/л	ССР 0,725 мг/мл; 95% ДИ 0,439 – 1,010
D-димер, нг/мл	М 30,1; ССР более 0,859 мг/мл; 95% ДИ 20,4 – 39,7
С-реактивный белок, мг/л	М 73,6; ОШ 4,76; 95% ДИ 65,0 – 81,3
Интерлейкин-6, нг/л	М 3,13; 95% ДИ 0,24 – 6,03
АЛТ, ед/л	М 225; 95% ДИ 178 – 280
АСТ, ед/л	М 219; 95% ДИ 175 – 263
ЛДГ, ммоль/л	М 462; 95% ДИ 379 – 547
Кардиальный тропонин, нг/мл	ОШ 0,56; 95% ДИ 0,05 – 1,17
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	М 3,00; 95% ДИ 2,33 – 3,66
Миоглобин, нг/мл	М 3,00; 95% ДИ 1,36 – 7,36
NT-проBNP, нг/мл	ССР 5,59; 95% ДИ 3,00 – 8,17
Креатинкиназа-MB, ед/л	М 0,97; ССР 6,32; 95% ДИ 0,62 – 1,32
Ферритин, нг/мл	М 300; ОР 3,53; 95% ДИ 1,52 – 8,16
Альбумин, ммоль/л	М 62,9; 95% ДИ 28,3 – 91,2
Креатинин, ммоль/л	М 153; 95% ДИ 62 – 243
Кальпротектин, мкг/г	М 1,34; 95% ДИ 0,77, 1,91
Гомоцистеин, мкмоль/л	М 1,75; 95% ДИ 1,26 – 2,35
Пресепсин, пг/мл	М 2 268; 95% ДИ 1 145 – 4 305
Апотипопротеин А1, г/л	ОР 0,35; 95% ДИ 0,24 – 0,49
Аполипопротеин В, г/л	ОР 0,78; 95% ДИ 0,69 – 0,87
Гликопротеин Кребса фон ден Лунгена-6	ССР 1,86; 95% ДИ 0,9 – 2,8
Прокальцитонин, нг/мл	М 0,8; 95% ДИ 0,71 – 0,90

ССР – стандартизированные средние различия; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; М – медиана.

белка (СРБ), активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [1, 2].

Инфекция SARS-CoV-2 тяжёлой степени с полиорганной недостаточностью ассоциируется с увеличением соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, содержания лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, D-димера, сывороточного амилоида А, интерлейкина-6 (IL6), кардиального тропонина, с повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), АСТ, АЛТ, а также с лимфо- и тромбоцитопенией, снижением уровня гемоглобина и с удлинением протромбинового времени (ПТВ) [3–5]. Систематический обзор и мета-анализ Rostami et al. продемонстрировали, что повышенные уровни фибриногена, фибрина и D-димера при COVID-19 тяжёлой степени могут быть прогностическими критериями полиорганной недостаточности и критического состояния пациентов [6].

Гематологические и иммунологические параметры могут быть использованы для прогноза неблагоприятного течения инфекции SARS-CoV-2 и патологии органов и систем, стратификации и определения тактики ведения пациентов. Баланс между эффективностью противовирусного ответа и нарушением регуляции иммунных реакций является ключевым фактором, определяющим тяжесть течения COVID-19. Уровни цитокинов, особенно интерлейкинов (IL), в сочетании с другими параметрами иммунитета, связанными с Т-лимфоцитами, могут быть использованы для прогноза степени тяжести COVID-19. Содержание интерлейкинов IL2, IL2R, IL4, IL6, IL8, IL10 и TNF α сыворотки повышено у пациентов с тяжёлым течением, причем наибольшие различия наблюдались при сравнении IL6 и IL10 пациентов с тяжёлым течением и одноимённых параметров наблюдаемых с заболеванием лёгкой и средней степени тяжести [7, 8].

Снижение содержания фракций комплемента С3 и С4, свидетельствующее о его активации, ассоциировано с полиорганной недостаточностью, тяжёлым течением COVID-19 и летальными исходами, поэтому указанные параметры можно использовать для прогноза неблагоприятного течения заболевания [9]. Анализ иммунологических и воспалительных биомаркеров при COVID-19 продемонстрировал снижение уровня CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, особенно при тяжёлом и критическом течении COVID-19 у пациентов. При этом скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и IL6 были повышены независимо от степени тяжести заболевания [10].

Научные исследования подтверждают потенциальную роль кальпротектина как важного параметра при оценке течения воспалительных заболеваний, в том числе для стратификации пациентов

по степени тяжести COVID-19. Уровень кальпротектина достоверно выше у наблюдаемых с тяжёлым течением COVID-19 и с мультиорганной недостаточностью, что указывает на прогностическую значимость указанного параметра [11].

Повышенный уровень гомоцистеина рассматривается в качестве потенциального биомаркера для прогноза риска ухудшения состояния пациентов с COVID-19 [12].

Пресепсин сыворотки определён в качестве нового диагностического биомаркера сепсиса, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, а также как перспективный прогностический критерий тяжёлого течения инфекции SARS-CoV-2 [13, 14].

Прогностические биомаркеры летального исхода у пациентов с полиорганной недостаточностью при COVID-19

Лабораторные данные пациентов с летальным исходом при COVID-19 достоверно отличаются от параметров крови выживших значительным повышением уровней кардиального тропонина, СРБ, IL6, D-димера, креатинина и АЛТ, а также снижением альбумина [4, 15]. Повышение значения соотношений фибриноген/альбумин и азот мочевины сыворотки/альбумин коррелируют с неблагоприятным клиническим прогнозом и смертностью при COVID-19 [16].

Лимфопения и повышенный уровень D-димера прямо коррелируют с риском смерти при COVID-19 [17].

Лимфопения, тромбоцитопения, увеличение количества лейкоцитов и тромбоцитов, а также повышенные уровни D-димера, СРБ, прокальцитонина, креатинина и активности креатинкиназы, АСТ, АЛТ и ЛДГ достоверно связаны с высоким уровнем смертности у пациентов с полиорганной недостаточностью на фоне тяжёлого течения заболевания, с сатурацией кислородом менее 90%, госпитализацией в отделение интенсивной терапии, с использованием инвазивной искусственной вентиляции лёгких [18–20].

Прокальцитонин – биомаркер раннего выявления системных инфекций [21]. Содержание прокальцитонина повышается у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 в тяжёлом и критическом состоянии [10, 18, 22, 23–25], параметр признан прогностическим критерием неблагоприятного течения и летальных исходов при COVID-19 [18, 26, 27].

Гемограмма при тяжёлом течении инфекции SARS-CoV-2

Лимфопения и тромбоцитопения ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и тяжёлым течением COVID-19 [28–30]. Лимфопения и увеличение количества нейтрофилов являются маркерами

прогрессирования заболевания [31]. Значительный лейкоцитоз и нейтрофилия наблюдаются у пациентов с тяжелым течением, быстрой прогрессией, полиорганной недостаточностью и летальными исходами [32]. Тяжелое течение COVID-19 с мультиорганным поражением ассоциировано с лейкоцитозом, нейтрофилией, лимфопенией и повышенной активностью КФК и ЛДГ [33]. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, пиковое соотношение тромбоцитов и лимфоцитов имеют важное значение для прогноза тяжёлого течения при инфекции SARS-CoV-2 [22]. Продемонстрировано достоверное снижение содержания лимфоцитов у пациентов с COVID-19 по сравнению с наблюдаемыми с неподтверждённым диагнозом, у наблюдаемых на поздних стадиях COVID-19 в сравнении с наблюдаемыми в начале заболевания, а также у пациентов с тяжёлым течением заболевания, при полиорганной недостаточности и летальном исходе [34]. Предполагается использование указанного параметра в качестве биомаркера неблагоприятного течения при инфекции SARS-CoV-2 [34 – 39].

Метаболизм железа играет значительную роль при синдроме полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19. Систематический обзор с мета-анализом [40] на основе около 57 000 наблюдений пациентов с диагнозом COVID-19 доказал более высокие уровни ферритина у умерших пациентов по сравнению с выжившими. Аналогичные данные получены и другими исследователями [22, 28, 41]. Гиперферритинемия можно рассматривать как сигнал системного воспаления и негативный прогностический критерий при COVID-19 [26].

Увеличение степени распределения эритроцитов крови по величине (RDW) достоверно ассоциировано с прогнозом неблагоприятного течения COVID-19: с тяжелой степенью заболевания, полиорганной недостаточностью и летальными исходами [42, 43]. RDW может быть использован в качестве наиболее доступного маркера для ранней стратификации пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [4].

Лабораторные критерии коагулопатии при COVID-19

Гиперкоагуляция крови и венозная тромбоземболия часто выявляются у наблюдаемых с COVID-19 [29]. Смертность достоверно выше у пациентов с коагулопатией, вызванной инфекцией SARS-CoV-2 [31]. Требуется детальное изучения механизма влияния аберрантного фибринолиза на клиническое ухудшение COVID-19. Нарушения параметров свертываемости крови, в частности увеличение протромбинового времени (ПТВ) и АЧТВ, повышенный уровень продуктов деградации фибрина, тяжелая тромбоцитопения

могут привести к диссеминированному внутрисудистому свертыванию крови и полиорганному повреждению при COVID-19 [29]. Повышение содержания протромбина, фибриногена, D-димера может свидетельствовать об активации свертывающей системы крови, высокой вероятности тромботических осложнений, полиорганной недостаточности, тяжёлого течения и неблагоприятного исхода заболевания [28, 29, 44 – 57]. D-димер рассматривается в качестве ключевого независимого биомаркера тяжести течения и смертности при COVID-19 [53, 55 – 57].

Исследования подтвердили, что повышение уровня ферритина, отношения нейтрофилов к лимфоцитам и RDW имеют высокую прогностическую значимость при определении степени тяжести и смертности пациентов с полиорганной патологией при COVID-19.

Биомаркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2

Эндотелиальная дисфункция – одно из ключевых звеньев в патогенезе COVID-19. Повышение уровней проадреномедулина (MR-proADM), E-селектина, эндотелиальной молекулы адгезии 1 (VCAM-1), фактора Виллебранда (VWF-Ag) и ангиопоэтина-2 (Ang-2) ассоциировано с тяжелым течением заболевания [58].

Исследование Andrianto et al. продемонстрировало повышенный уровень VWF-Ag у пациентов с COVID-19. Увеличение содержания VWF-Ag, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и растворимого тромбомодулина (sTM) связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19: с тяжёлым течением и полиорганной недостаточностью [59].

Лабораторные параметры повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Патология сердечно-сосудистой системы при COVID-19 является серьезным отягощающим фактором, создаёт риск неблагоприятного прогноза заболевания и негативно влияет на выживаемость пациентов. У значительного числа наблюдаемых с COVID-19 было выявлено острое повреждение миокарда, которое явилось одной из причин увеличения числа госпитализаций в отделение интенсивной терапии и высокой смертности [60, 61]. Long et al. [62] с помощью мета-анализа данных доказали, что риск летальных исходов госпитализированных пациентов с COVID-19 при сердечно-сосудистых заболеваниях выше, чем у в группе наблюдаемых без поражения данной системы [62, 63].

У госпитализированных пациентов с COVID-19 частота развития недостаточности кровообращения, нарушения ритма и проводимости сердца, острого повреждения миокарда и тромботических

осложнений достаточно высока и часто ассоциирована с повышением лабораторных параметров поражения сердечно-сосудистой системы [63, 64].

Биомаркеры, специфичные для повреждения миокарда, используются в качестве прогностических критериев при определении клинических исходов и тяжести COVID-19. Концентрация кардиальных и воспалительных маркеров была повышена у 95–98% пациентов с подтвержденным миокардитом вследствие инфекции COVID-19 [65]. Кардиальный тропонин и N-концевой натрийуретический пептид (NT-proBNP), а также менее специфичные маркеры (креатинкиназа-MB (СК-MB), миоглобин, IL6 и СРБ) являются прогностическими критериями для выявления на ранней стадии пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при тяжелом течении COVID-19 [66, 67]. Иммуноопосредованное повреждение миокарда, установленное на основании высокой концентрации в сыворотке крови кардиального тропонина I, ЛДГ, миоглобина, IL6, СРБ и креатинкиназы-MB ассоциировано с тяжелым течением, полиорганной недостаточностью и летальными исходами пациентов с COVID-19 [63, 67–70]. Креатинкиназу-MB предложено использовать для определения риска неблагоприятного течения указанной патологии [67, 70–72].

У пациентов с COVID-19 увеличение количества лейкоцитов, активности АСТ и ЛДГ и уровня D-димера вследствие воспаления и коагулопатии [71] связаны со степенью тяжести COVID-19 [73, 74]. При тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 содержание лактатдегидрогеназы увеличено по ряду причин. Инфекционные заболевания с потенциально тяжелым течением могут приводить к цитокинопосредованному повреждению тканей, в том числе миокарда, лёгких и высвобождению ЛДГ. Исследования доказали, что лактатдегидрогеназа может быть прогностическим критерием неблагоприятных исходов [75–77] и полиорганной недостаточности [63, 68, 69, 76–80] у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Увеличение концентрации тропонина, выявленное примерно у 30% пациентов с COVID-19, связано с увеличением смертности при данной патологии [81]. У пациентов пожилого возраста с повышенным уровнем тропонина в сочетании с увеличением содержания АСТ сыворотки чаще наблюдались неблагоприятные исходы COVID-19 [82, 83]. Высокочувствительный тропонин I связан с тяжелым течением и летальностью при COVID-19 [84]. Тропонин и уровень натрийуретического пептида повышены примерно у 90% инфицированных SARS-CoV-2 [85]. Содержание высокочувствительного тропонина I (hsTnI) и NT-proBNP повышается в течение курса лечения только у выживших госпитализированных пациентов с COVID-19 [69].

В ходе анализа данных около 52 000 пациентов с инфекцией SARS-CoV2 выявлена связь заболевания с персистирующим/новым повреждением сердечно-сосудистой системы после выздоровления и с повышенным уровнем NT-proBNP [86]. Более высокие уровни натрийуретического пептида типа В (BNP) или NT-proBNP в плазме крови ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 и смертностью [87, 88]. Кардиальный тропонин Т (TnT) наиболее тесно связан с тяжелым течением заболевания и летальными исходами, за ним по степени значимости следуют NT-proBNP, кардиальный тропонин I (TnI), ЛДГ, D-димер, креатинкиназа и креатинкиназа-MB [72].

Систематический обзор и мета-анализ, проведенные по материалам исследования 64 000 пациентов с COVID-19, доказали, что повышенный уровень миоглобина более распространен, чем увеличение содержания кардиального тропонина I у наблюдаемых с тяжелым течением заболевания. Авторы предположили, что повышение уровня миоглобина может служить дополнительным критерием для прогноза неблагоприятных исходов, связанных с COVID-19 [89].

Аполипопротеины, которые признаны прогностическим критерием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, предложены в качестве такового при инфекционных заболеваниях, в том числе при COVID-19. Пациенты с низкой концентрацией аполипопротеина А1 (ApoA1) и аполипопротеина В (ApoB) имеют более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов, поэтому ApoA1 и ApoB могут быть использованы в качестве дополнительных потенциальных биомаркеров для прогноза степени тяжести COVID-19 [90].

Повышенные активности гидроксibuтират-дегидрогеназы, комбинированного маркера повреждения миокарда и почек, ассоциировано с тяжелым течением и смертностью при COVID-19. HBDH может быть использован как критерий неблагоприятного прогноза течения COVID-19 [91].

Биомаркеры, специфичные для повреждения сердца, в частности, сердечный тропонин и миоглобин, можно рассматривать в качестве прогностических критериев для раннего выявления высокой вероятности развития кардиомиопатии, ассоциированной с COVID-19, рисков тяжелого течения заболевания или госпитализации в отделение интенсивной терапии, наблюдения с целью своевременной коррекции терапии пациентов с COVID-19 [92, 93].

Лабораторные параметры повреждения почек при COVID-19

Ранняя оценка и мониторинг функций почек и печени необходимы для прогноза течения

COVID-19. Острое повреждение почек (ОПП) — осложнение инфекции SARS-CoV-2 с высокой вариабельностью течения и исходов.

В результате анализа влияния COVID-19 на функцию почек доказано, что распространенность ОПП при указанном заболевании составила 4% и была значительно выше у пациентов с тяжелым течением, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и при летальном исходе [94, 95]. У пациентов с течением заболевания лёгкой и средней степени тяжести содержание мочевины сыворотки было ниже в сравнении с умершими и с пациентами с тяжелым течением SARS-CoV-2 [94]. Достоверное увеличение концентрации мочевины, креатинина и снижение альбумина, свидетельствующее о дисфункции почек, было установлено при госпитализации у умерших по сравнению с выжившими [96].

Биомаркеры патологии печени при инфекции SARS-CoV-2

Острое повреждение печени распространено у пациентов с COVID-19 и связано с тяжёлым течением заболевания и смертностью [33, 97–99]. Выявлена корреляция между тяжёлым и критическим состоянием пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и биохимическими параметрами повреждения гепатоцитов (повышением АСТ, АЛТ, общего билирубина и снижением содержания альбумина) [97–101]. Повышенная активность печеночных ферментов чаще встречается у мужчин, чем у женщин при тяжелом течении COVID-19 [99]. Повышение уровней АСТ, АЛТ, общего билирубина и ЛДГ и снижение содержания альбумина сильно коррелируют с летальными исходами при инфекции SARS-CoV-2 [102]. Доказано, что снижение содержания альбумина можно использовать для прогноза тяжелого течения COVID-19 [103, 104]. Биомаркеры повреждения печени (АСТ, АЛТ, билирубин и альбумин) можно отнести к прогностическими критериям для оценки поражения легких у пациентов с COVID-19.

Биомаркеры поражения бронхолёгочной системы при COVID-19

В ходе научных изысканий доказано, что основные симптомы COVID-19 — кашель (выявляется в 53% случаев), болезненность мышц (в 21%), реже встречается диарея (у 7%) [105]. Тяжесть повреждения легких связана с содержанием гликопротеина Кребса фон ден Лунгена-6 (KL-6), экспрессируемого в альвеолярном эпителии II типа. Увеличение данного параметра с умеренно высокой чувствительностью и специфичностью может свидетельствовать о тяжелом поражении легких и неблагоприятном прогнозе у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [106]. Уровень сывороточного KL-6

может быть использован в качестве прогностического критерия течения данной патологии [107].

Заключение

Таким образом, большой объем полученных лабораторных данных продемонстрировал многогранность патогенетических механизмов инфекции SARS-CoV-2, её непредсказуемое течение, быструю трансформацию в тяжёлые формы с полиорганной недостаточностью и летальными исходами.

Анализ доступной научной литературы доказал клиническую значимость биомаркеров сердечно-сосудистой, бронхолёгочной и печеночной недостаточности. Данных о связи параметров поражения почек с тяжёлым течением COVID-19 на данный момент недостаточно, чтобы говорить об их достоверности.

Использование специфических лабораторных параметров возможно в качестве основных прогностических критериев COVID-19. Определены конкретные биомаркеры, включая воспалительные и иммунологические параметры (С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин 6), гематологические (количество нейтрофилов и лимфоцитов и их соотношение, D-димер, ферритин, RDW), миокардиальные (тропонин, креатинкиназа, миоглобин), печеночные (АСТ, АЛТ, общий билирубин, альбумин) и характеризующие повреждение легких (гликопротеин Кребса фон ден Лунгена-6), которые могут быть использованы для стратификации пациентов, в качестве прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания, включая полиорганную недостаточность, тяжёлую степень заболевания и летальный исход пациентов с COVID-19. В исследованиях продемонстрированы новые биомаркеры воспалительных и системных проявлений COVID-19: прокальцитонин, кальпротектин и пресепсин. Следует продолжить аналитический поиск специфических биомаркеров, уровни которых меняются в течение инфекции SARS-CoV-2, и изучение их взаимосвязи с клиническими параметрами, что оптимизирует раннюю стратификацию пациентов, лечебно-диагностические алгоритмы и снизит вероятность неблагоприятных исходов при COVID-19.

Литература

1. Borges Do Nascimento I. J., Von Groote T. C., O'mathuna D. P., et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-Cov-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One* 2020;15, E0239235. doi:10.1371/journal.pone.0239235
2. Zhang Z. L., Hou Y. L., Li D. T., Li F. Z. Laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2020;80, 441–447. doi:10.1080/00365513.2020.1768587

3. Alnor A., Sandberg, M. B., Gils C., Vinholt P. J. Laboratory tests and outcome for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J. Appl. Lab. Med.* 2020;5, 1038 – 1049. doi:10.1093/jalm/jfaa098
4. Elshazli R. M., Toraih E. A., Elgaml A., et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020;15, E0238160. doi:10.1371/journal.pone.0238160
5. Kermali M., Khalsa R. K., Pillai K., et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life Sci.* 2020;254, 117788. doi:10.1016/j.lfs.2020.117788
6. Rostami M., Khoshnegah Z., Mansouritorghabeh H. Hemostatic system (Fibrinogen level, d-dimer, and FDP) in severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2021;27, 10760296211010973. doi:10.1177/10760296211010973
7. Liu Y., Cai J., Wang C., Jin J., Qu L. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord.* 2021;9, 1099 – 1111. doi:10.1016/j.jvs.2021.01.012
8. Jafri S., Aziz M. A., Islam M. S. Elevated levels of pleiotropic interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) are critically involved with the severity and mortality of COVID-19: An updated longitudinal meta-analysis and systematic review on 147 studies. *Biomark. Insights.* 2022;17, 11772719221106600. doi:10.37766/inplasy2022.4.0046
9. Zinellu, A., Mangoni, A. A. Serum complement C3 and C4 and COVID-19 severity and mortality: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Front. Immunol.* 2021;12, 696085. doi:10.3389/fimmu.2021.696085
10. Iwamura A. P. D., Tavares Da Silva, M. R., Hummelgen A. L., et al. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: A systematic review. *Rev. Med. Virol.* 2021;31, E2199. doi:10.1002/rmv.2199
11. Udeh R., Advani S., De Guadiana Romualdo, L. G., Dolja-Gore X. Calprotectin, an emerging biomarker of interest in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2021;10. doi:10.3390/jcm10040775
12. Carpenne G., Negrini, D., Henry B. M., et al. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): A systematic literature review. *Diagnosis (Berl).* 2022;9, 306 – 310. doi:10.1515/dx-2022-0042
13. Zou Q., Wen W., Zhang, X. C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.* 2014;5, 16 – 19. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002
14. Ahmed S., Mansoor M., Shaikh, M. S., Siddiqui, I. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: A systematic review. *Indian J. Crit. Care Med.* 2021;25, 1051 – 1054. doi:10.5005/jp-journals-10071-23967
15. Tian W., Jiang W., Yao J., et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020;92, 1875 – 1883. doi:10.1002/jmv.26050
16. Ulloque-Badaracco J. R., Hernandez-Bustamante E. A., Herrera-Anazco P., Benites-Zapata V. A. Prognostic value of apolipoproteins in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2021;44, 102200. doi:10.1016/j.tmaid.2021.102200
17. Figliozzi S., Masci P. G., Ahmadi N., et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50, E13362. doi:10.1111/eci.13362
18. Malik P., Patel U., Mehta D., et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26, 107 – 108. doi:10.1136/bmjebm-2020-111536
19. Shi C., Wang L., Ye J., et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021;21, 663. doi:10.1186/s12879-021-06369-0
20. Xiang G., Xie L., Chen Z., et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat Med.* 2021;10, 2723 – 2735. doi:10.21037/apm-20-1278
21. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F. M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13, 426 – 435. doi:10.1016/S1473-3099(12)70323-7
22. Huang I., Pranata, R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care.* 2020;8, 36. doi:10.1186/s40560-020-00453-4
23. Hariyanto T. I., Japar K. V., Kwenandar F., et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;41, 110 – 119. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.076
24. Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020;81, E16 – E25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
25. Ahmed S., Jafri L., Hoodbhoy Z., Siddiqui I. Prognostic value of serum procalcitonin in COVID-19 patients: A systematic review. *Indian J. Crit. Care Med.* 2021;25, 77 – 84. doi:10.5005/jp-journals-10071-23706
26. Melo A. K. G., Milby K. M., Caparroz A., et al. Biomarkers of cytokine storm as redflags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16, E0253894. doi:10.1371/journal.pone.0253894
27. Zare M. E., Wang Y., Nasir Kanestani A., et al. Procalcitonin has good accuracy for prognosis of critical condition and mortality in COVID-19: A diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2020;19, 557 – 569. doi:10.18502/ijaai.v19i6.4926
28. Huang I., Pranata R., Lim M. A., et al. C-reactive protein, procalcitonin, d-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: A meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020;14, 1753466620937175. doi:10.1177/1753466620937175
29. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020;95, 834 – 847. doi:10.1002/ajh.25829
30. Pranata, R., Lim M. A., Yonas E., et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: Diagnostic test accuracy meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2021;149, E40. doi:10.1017/S0950268821000236
31. Lim A. Y. H., Goh J. L., Chua M. C. W., et al. Temporal changes of haematological and radiological findings of the COVID-19 infection—a review of literature. *BMC Pulm Med.* 2021;21, 37. doi:10.1186/s12890-020-01389-z
32. Chua P. E. Y., Shah S. U., Gui H., et al. Epidemiological and clinical characteristics of non-severe and severe pediatric and adult COVID-19 patients across different geographical regions in the early phase of pandemic: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Investig. Med.* 2021;69, 1287 – 1296. doi:10.1136/jim-2021-001858
33. Kovalic A. J., Huang G., Thuluvath P. J., Satapathy S. K. Elevated liver biochemistries in hospitalized Chinese patients with severe COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2021;73, 1521 – 1530. doi:10.1002/hep.31472
34. Alkhatip A., Kamel M. G., Hamza M. K., et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2021;21, 505 – 514. doi:10.1080/14737159.2021.1915773

35. Li X., Liu C., Mao Z., et al. Predictive values of neutrophil-To-Lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*.2020;24, 647. doi:10.1186/s13054-020-03374-8
36. Simadibrata D. M., Calvin J., Wijaya A. D., Ibrahim, N. A. A. Neutrophil-To-Lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;42, 60–69. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.006
37. Sarkar P. G., Pant P., Kumar J., Kumar A. Does neutrophil-ToLymphocyte ratio At admission predict severity and mortality in COVID-19 patients? a systematic review and meta-analysis. *Indian J. Crit. Care Med.* 2022;26,361–375. doi:10.5005/jp-journals-10071-24135
38. Sarkar S., Khanna P., Singh A. K. The impact of neutrophil lymphocyte count ratio in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Intensive Care Med.* 2022;37, 857–869. doi:10.1177/08850666211045626
39. Parthasarathi A., Padukudru S., Arunachal S., et al. The role of neutrophil-To-Lymphocyte ratio in risk stratification and prognostication of COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Vaccines (Basel)* 2022;10. doi:10.3390/vaccines10081233
40. Taneri P. E., Gomez-Ochoa S. A., Llanaj E., et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020;35, 763–773. doi:10.1007/s10654-020-00678-5
41. Kaushal K., Kaur H., Sarma P., et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J. Crit. Care*2022;67, 172–181. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.09.023
42. Zinellu A., Mangoni A. A. Red blood cell distribution width, disease severity, and mortality in hospitalized patients with SARS-Cov-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2021;10(2),286. doi:10.3390/jcm10020286
43. Lee J. J., Montazerin S. M., Jamil A., et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *J. Med. Virol.* 2021;93, 2513–2522. doi:10.1002/jmv.26797
44. Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: A systematic review. *Expert Rev. Hematol.* 2020;13,1265–1275. doi:10.1080/17474086.2020.1831383
45. Zhang X., Yang X., Jiao H., Liu X. Coagulopathy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12, 24535–24551. doi:10.18632/aging.104138
46. Xiang G., Hao S., Fu C., et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. *Med. (Baltimore)* 2021;100, E24537. doi:10.1097/MD.00000000000024537
47. Liu Y., Cai J., Wang C., Jin J., Qu, L. (b). A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord.*2021;9, 1099–1111. E6. doi: 10.1016/j.jvsv.2021.01.012
48. Woller S. C., De Wit K., Robert-Ebadi H., et al. A systematic review of biomarkers among hospitalized patients with COVID-19 predictive of venous thromboembolism: A communication from the predictive and diagnostic variables scientific and standardization committee of the ISTH. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2022;6, E12786. doi:10.1002/rth2.12786
49. Duz M. E., Balci A., Menekse E. (). D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic review and meta-analysis. *Tuber Toraks* 2020;68, 353–360. doi:10.5578/tt.70351; Simadibrata D. M., Lubis A. M. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2020;148, E202. doi:10.1017/S0950268820002022
50. Sakka M., Connors J.M., Hekimian G., et al. Association between d-dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and pooled analysis. *J. Med. Vasc.*2020;45, 268–274. doi:10.1016/j.jdmv.2020.05.003
51. Lima W. G., Barra A., Brito J. C. M., Nizer W. S. C. (). D-dimer serum levels as a biomarker associated for the lethality in patients with coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2020;31, 335–338. doi: 10.1097/MBC.0000000000000927
52. Paliogiannis P., Mangoni A. A., Dettori P., et al. D-dimer concentrations and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health* 2020;8, 432. doi: 10.3389/fpubh.2020.00432
53. Ji H. J., Su Z., Zhao R., et al. Insufficient hyperfibrinolysis in COVID-19: A systematic review of thrombolysisbased on meta-analysis and meta-regression. *Medrxiv.* 2020;1–25. doi: 10.1101/2020.09.07.20190165; Varikasuvu S. R., Varshney S., Dutt N., et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci. Rep.* 2021;11, 21888. doi:10.1038/s41598-021-01462-5
54. Nugroho J., Wardhana A., Maghfirah I., et al. Relationship of d-dimer with severity and mortality in SARS-Cov-2 patients: A meta-analysis. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021;43, 110–115. doi:10.1111/ijlh.13336; Chua P. E. Y., Shah S. U., Gui H., et al. Epidemiological and clinical characteristics of non-severe and severe pediatric and adult COVID-19 patients across different geographical regions in the early phase of pandemic: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Investig. Med.* 2021;69, 1287–1296. doi:10.1136/jim-2021-001858
55. Varikasuvu S. R., Varshney S., Dutt N., et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci. Rep.* 2021;11, 21888. doi:10.1038/s41598-021-01462-5
56. Zhao R., Su Z., Komissarov A. A., et al. Associations of d-dimer on admission and clinical features of COVID-19 patients: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front. Immunol.* 2021;12, 691249. doi:10.3389/fimmu.2021.691249
57. Hariyanto T. I., Japar K. V., Kwenandar F., et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;41, 110–119. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.076
58. Lampsas S., Tsaplaris P., Pantelidis P., et al. The role of endothelial related circulating biomarkers in COVID-19. a systematic review and meta-analysis. *Curr. Med. Chem.* 2021.29(21), 3790–3805. doi:10.2174/0929867328666211026124033
59. Andrianto Al-Farabi M. J., Nugraha R. A., et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvasc Res.* 2021.138, 104224. doi:10.1016/j.mvr.2021.104224
60. Momtazmanesh S., Shobeiri P., Hanaei S., et al. Cardiovascular disease in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool. *Egypt Heart J.* 2020;72, 41. doi:10.1186/s43044-020-00075-z
61. Vakhshoori M., Emami S. A., Heidarpour M., et al. Corona virus disease 2019 (COVID-19) and its effect on renal system, a systematic review and meta-analysis. *Iran J. Kidney Dis.* 2020;14, 419–438
62. Long J., Luo Y., Wei Y. The effect of cardiovascular disease and acute cardiac injury on fatal COVID-19: A meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;48, 128–139. doi:10.1016/j.ajem.2021.04.013

63. Shoar S., Hosseini F., Naderan M., Mehta J. L. Meta-analysis of cardiovascular events and related biomarkers comparing survivors versus nonsurvivors in patients with COVID-19. *Am. J. Cardiol.* 2020;135, 50 – 61. doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.044
64. Pellicori P., Doolub G., Wong C. M., et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: A systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;3, CD013879. doi: 10.1002/14651858.CD013879
65. Jaiswal V., Sarfraz Z., Sarfraz A., et al. COVID-19 infection and myocarditis: A state-of-the-art systematic review. *J. Prim Care Community Health.* 2021;12, 21501327211056800. doi:10.1177/21501327211056800
66. Shafi A. M. A., Shaikh S. A., Shirke M. M., et al. Cardiac manifestations in COVID-19 patients—a systematic review. *J. Card Surg.* 2020;35, 1988 – 2008. doi:10.1111/jocs.14808;
67. Alzahrani S. H., Al-Rabia M. W. Cardiac injury biomarkers and the risk of death in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol. Res. Pract.* 2021, 9363569. doi:10.1155/2021/9363569
68. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2020;9, 665 – 677. doi:10.1177/2048872620937165
69. Li J. W., Han T. W., Woodward M., et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A systematic review and meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020;63, 518 – 524. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.008; Walker C., Deb S., Ling H., Wang Z. Assessing the elevation of cardiac biomarkers and the severity of COVID-19 infection: A meta-analysis. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2020;23, 396 – 405. doi:10.18433/jpps31501;
70. An W., Kang J. S., Wang Q., Kim, T. E. Cardiac biomarkers and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Public Health* 2021;14, 1191 – 1197. doi:10.1016/j.jiph.2021.07.016
71. Zinellu A., Sotgia S., Fois A. G., Mangoni A. A. Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Adv. Med. Sci.* 2021;66, 304 – 314. doi: 10.1016/j.advms.2021.07.001
72. Qiang Z., Wang B., Garrett B. C., et al. Coronavirus disease 2019: A comprehensive review and meta-analysis on cardiovascular biomarkers. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021;36, 367 – 373. doi: 10.1097/HCO.0000000000000851
73. Paliogiannis P., Mangoni A. A., Dettori P., et al. D-dimer concentrations and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health.* 2020;8, 432. doi: 10.3389/fpubh.2020.00432
74. Zheng Z., Peng F., Xu B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020;81, E16 – E25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
75. Martinez-Outschoorn U. E., Prisco M., Ertel A., et al. Ketones and lactate increase cancer cell “Stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: Achieving personalized medicine Viametabolo-genomics. *Cell Cycle.* 2011;10, 1271 – 1286. doi:10.4161/cc.10.8.15330
76. Erez A., Shental O., Tchebiner J. Z., et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014;16, 439 – 443
77. Assiri A., Al-Tawfiq J. A., Al-Rabeeh A. A., et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: A descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2013;13, 752 – 761. doi:10.1016/S1473-3099(13)70204-4.
78. Alnor A., Sandberg M. B., Gils C., Vinholt P. J. Laboratory tests and outcome for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *J. Appl. Lab. Med.* 2020;5, 1038 – 1049. doi:10.1093/jalm/jfaa098
79. Kermali M., Khalsa R. K., Pillai K., et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life Sci.* 2020;254, 117788. doi:10.1016/j.lfs.2020.117788
80. Zhang Z. L., Hou Y. L., Li D. T., Li F. Z. Laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2020;80, 441 – 447. doi:10.1080/00365513.2020.1768587
81. Wibowo A., Pranata R., Akbar M. R., et al. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;105, 312 – 318. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.113
82. Toraih E. A., Elshazli R. M., Hussein M. H., et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. *J. Med. Virol.* 2020;92, 2473 – 2488. doi:10.1002/jmv.26166
83. Vakhshoori M., Heidarpour M., Shafie D., et al. Acute cardiac injury in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Iran Med.* 2020;23, 801 – 812. doi:10.34172/aim.2020.107
84. Chaudhary R., Garg J., Houghton D. E., et al. Thrombo-inflammatory biomarkers in COVID-19: Systematic review and meta-analysis of 17,052 patients. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2021;5, 388 – 402. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009
85. Rathore S. S., Rojas G. A., Sondhi M., et al. Myocarditis associated with covid-19 disease: A systematic review of published case reports and case series. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75, E14470. doi:10.1111/ijcp.14470
86. Ramadan M. S., Bertolino L., Zampino R., et al. Hospital Cardiovascular Infection Study, G. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27, 1250 – 1261. doi:10.1016/j.cmi.2021.06.015
87. Zinellu, A., Mangoni, A. A. Serum complement C3 and C4 and COVID-19 severity and mortality: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Front. Immunol.* 2021;12, 696085. doi:10.3389/fimmu.2021.696085
88. Pranata R., Huang I., Lukito, A. A., Raharjo S. B. Elevated nterminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med. J.* 2020.96, 387 – 391. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137884
89. Ma C., Tu D., Gu J., et al. The predictive value of myoglobin for COVID-19-Related adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8, 757799. doi:10.3389/fcvm.2021.757799
90. Ulloque-Badaracco J. R., Hernandez-Bustamante E. A., Herrera-Anazco P., Benites-Zapata V. A. Prognostic value of apolipoproteins in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2021;44, 102200. doi:10.1016/j.tmaid.2021.102200
91. Zinellu, A., Paliogiannis, P., Carru, C., Mangoni, A. A. Serum hydroxybutyrate dehydrogenase and COVID-19 severity and mortality: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Clin. Exp. Med.* 2021. doi:10.1007/s10238-021-00777-x
92. An W., Kang J. S., Wang Q., Kim T. E. Cardiac biomarkers and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Public Health.* 2021;14, 1191 – 1197. doi:10.1016/j.jiph.2021.07.016
93. Dy L. F., Lintao R. C. V., Cordero C. P., et al. Prevalence and prognostic associations of cardiac abnormalities among hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021;11, 8449. doi:10.1038/s41598-021-87961-x

94. Vakhshoori M., Emami S. A., Heidarpour M., et al. Corona virus disease 2019 (COVID-19) and its effect on renal system, a systematic review and meta-analysis. *Iran J. Kidney Dis.* 2020;14, 419 – 438
95. Lim M. A., Pranata R., Huang I., et al. Multiorgan failure with emphasis on acute kidney injury and severity of COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2020;7, 2054358120938573. doi:10.1177/2054358120938573
96. Tian W., Jiang W., Yao J., et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020;92, 1875 – 1883. doi:10.1002/jmv.26050
97. Ahmed J., Rizwan T., Malik F., et al. Covid-19 and liver injury: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*2020;12,E9424. doi:10.7759/cureus.9424
98. Abdulla S., Hussain A., Azim D., et al. Covid-19-Induced hepatic injury: A systematic review and metaanalysis. *Cureus*.2020;12, E10923. doi:10.7759/cureus.10923
99. Shokri Afra H., Amiri-Dashatan N., Ghorbani F., et al. Positive association between severity of COVID-19 infection and liver damage: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.*2020;13, 292 – 304
100. Aziz M., Haghbin H., Lee-Smith W. Gastrointestinal predictors of severe COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Ann. Gastroentero.*2020;l.33, 615 – 630. doi:10.20524/aog.2020.0527
101. Zarifian A., Zamiri Bidary M., Arekhi S., et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021;93, 336 – 350. doi:10.1002/jmv.26314
102. Ye L., Chen B., Wang Y., et al. Prognostic value of liver biochemical parameters for COVID-19 mortality. *Ann. Hepatol.* 2021;21, 100279. doi:10.1016/j.aohep.2020.10.007
103. Aziz M., Fatima R., Lee-Smith W., Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Crit. Care.*2020;24, 255. doi:10.1186/s13054-020-02995-3
104. Hariyanto T. I., Japar K. V., Kwenandar F., et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;41, 110 – 119. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.076
105. Wan S., Li M., Ye Z., et al. CT manifestations and clinical characteristics of 1115 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Acad. Radiol.* 2020.27, 910 – 921. doi:10.1016/j.acra.2020.04.033
106. Pramana Witarto A., Samarta Witarto B., Er Putra A. J., et al. Serum Krebs Von den lungen-6 for predicting the severity of COVID-19 lung injury: A systematic review and meta-analysis. *Iran BioMed. J.*2021.25, 381 – 389. doi:10.52547/ibj.25.6.381
107. Naderi, N., Rahimzadeh, M. Krebs Von Den lungen-6 (KL-6) as a clinical marker for severe COVID-19: A systematic review and meta-analyses. *Virology.*2022.566, 106 – 113. doi:10.1016/j.virol.2021.11.006

Авторский коллектив:

Коньшко Наталья Александровна – доцент кафедры общей врачебной практики ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: +7-951-694-60-64, e-mail: Nkonyshko@yandex.ru

Волынец Лариса Исаковна – главный врач Смоленской областной клинической больницы, к.м.н.; тел.: 8(4812) 55-40-76, e-mail: smolokb@yandex.ru,

Коньшко Григорий Сергеевич – студент 2 курса стоматологического факультета Смоленского государственного медицинского университета; тел.: +7-951-694-73-41, e-mail: Nkonyshko@yandex.ru



КЛИНИКО–ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ И ИХ РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М.А. Ирикова¹, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}, В.Б. Войтенков^{1,3}, Н.В. Марченко¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, О.В. Голева¹, И.Б. Петров¹

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

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

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

Clinical and etiological features of paediatric facial neuropathy and their role in predicting outcomes

M.A. Irikova¹, E.Yu. Skripchenko^{1,2}, V.B. Voitenkov^{1,3}, N.V. Marchenko¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, O.V. Goleva¹, I.B. Petrov¹

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

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

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Резюме

Цель: охарактеризовать клинико-этиологические особенности невропатии лицевого нерва у детей разного возраста на современном этапе и их связь с исходом и длительностью заболевания.

Материалы и методы: проанализированы истории болезни 68 детей с невропатией лицевого нерва. Всем детям в остром периоде проводился клинико-неврологический осмотр с оценкой уровня поражения лицевого нерва и степени тяжести НЛН с использованием шкалы Хаус – Бракманна, сопутствующих симптомов, этиологическая верификация возможного инфекционного агента, их связь с исходами и длительностью течения заболевания.

Результаты: в этиологической структуре у детей младше 12 лет чаще встречаются инфекционные невропатии лицевого нерва, с преобладанием герпес-вирусных и энтеровирусных, тогда как у детей старше 12 лет более половины случаев составляют идиопатические невропатии лицевого нерва (паралич Белла), реже герпес-вирусные. Более длительное течение и вероятность неблагоприятного исхода в виде остаточного прозопареза достоверно чаще наблюдаются в группе детей младше 12 лет. Также определена достоверная корреляционная связь степени тяжести невропатии лицевого нерва по шкале Хаус – Бракманна с исходами и длительностью заболевания.

Заключение: полученные нами результаты подтверждают важность и необходимость лабораторной верификации возможного этиологического агента, ассоциированного с развитием невропатии лицевого нерва. Установлено, что степень тяжести невропатии лицевого нерва не зависит от возраста ребенка, но коррелирует с исходом и длительностью заболевания, в меньшей степени с развитием синкинезий. Перспективным направлением дальнейших исследований является уточнение климатических факторов, влияющих на частоту возникновения невропатии лицевого нерва.

Abstract

The aim: to characterize the clinical and etiological features of facial palsy (FP) in children of different ages at the present stage and their correlation with the outcome and duration of the disease.

Materials and methods: the data of 68 children with FP were obtained. The neurological examination with an assessment of the level of facial nerve damage and the severity of FP using the House-Brackmann scale (HB), the concomitant symptoms and the etiological verification of a possible infectious agent were performed to all children. Also, their correlation with the outcomes and duration of the disease were assessed.

Results: in the etiological structure infectious FP are more common in children under 12 years of age, with a predominance of herpesviruses and enteroviruses, whereas, more than half of the cases in children over the age of 12 years are idiopathic (Bell's palsy), less often herpesviruses. A longer course and the probability of an unfavorable are significantly more often observed in the group of children under 12 years of age. There was also a significant correlation between the severity of FP according to HB with the outcomes and duration of the disease.

Conclusion: The results confirm the importance and necessity of laboratory confirmation of a possible etiological agent associated with the development of FP. The severity of FP doesn't depend on the age of the child, but correlates with the outcome and duration of the disease, more less with the synkinesia. A promising direction for further research is to clarify the climatic factors affecting the incidence of FP.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва, гети, паралич Белла, герпес-вирусы, энтеровирусы, шкала Хаус – Бракманна.

Key words: facial palsy, children, Bell's palsy, herpesviruses, enteroviruses, House-Brockmann scale.

Введение

Невропатия лицевого нерва (НЛН) широко встречается в повседневной практике детских неврологов и инфекционистов, частота варьирует от 3 до 50 случаев в год на 100 тыс. населения [1 – 4]. Этиология заболевания до настоящего времени остается дискуссионным вопросом, однако у детей НЛН чаще обусловлена инфекционными факторами (до 40% всех случаев) [5 – 10]. Клинические проявления НЛН общеизвестны, а для объективизации оценки степени тяжести заболевания доказана эффективность применения 6-балльной шкалы Хаус – Бракманна (ШХБ), однако ее роль в отношении прогнозирования исходов НЛН противоречива, особенно у детей [11, 12]. Ранее было показано, что благоприятный исход НЛН у детей может быть ассоциирован с младшим возрастом [13, 14], однако, по данным других исследователей, связь возраста ребенка и исходов отсутствовала [11, 12]. Таким образом, до настоящего времени не определена роль клинико-этиологических факторов в прогнозировании исходов НЛН у детей.

Цель исследования – охарактеризовать клинико-этиологические особенности НЛН у детей разного возраста на современном этапе и их связь с исходом и длительностью заболевания.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 68 пациентов в остром периоде НЛН в возрасте 5 – 18 лет, госпитализированных в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ), далее проводилось катamnестическое наблюдение этих детей в течение 1 – 6 месяцев для определения исходов заболевания. Пациенты были разделены на младшую (5 – 11 лет, $n=33$) и старшую (12 – 18 лет, $n=35$) возрастные группы, среди них 34 мальчика и 34 девочки. В остром периоде (до 14 дней от начала заболевания) всем детям проводился неврологический осмотр со сбором жалоб и анамнеза заболевания с оценкой уровня поражения (проксимальнее большого каменистого нерва, проксимальнее стременного нерва, дистальнее стременного нерва до отхождения барабанной струны, дистальнее барабанной струны), сопутствующих жалоб на онемение и боль в области лица и уха на стороне поражения, наличия катаральных явлений, связи с переохлаждением и недавно перенесенным острым респираторным заболеванием.

Оценка степени тяжести НЛН проводилась с использованием ШХБ как в остром периоде, так

и при катamnестическом наблюдении. Благоприятный исход соответствовал 1 или 2 баллам по ШХБ, неблагоприятный – 3 и более баллам, также регистрировалось появление синкинезий как осложнение заболевания. По длительности заболевания были определены следующие группы: до 1 месяца, до 2 месяцев, до 6 месяцев и более 6 месяцев.

Для лабораторной верификации возможного этиологического агента пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование цельной крови на энтеровирусы, боррелии, герпес-вирусы (вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека 6 типа); серологическое исследование сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на герпес-вирусы с определением антител класса IgM; мультиплексная полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL») в мазке из носоглотки (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, регистрационное удостоверение №ФСР 2011/11258) с определением группы респираторных вирусов (респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1 – 4 типов, коронавирусы (2 генотипа), бокавирусы, аденовирусы, риновирусы).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладного программного обеспечения: Microsoft Excel, Statistica 10. Сравнение частоты встречаемости в группах и анализ таблиц сопряженности проводились с использованием критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ включал в себя критерии Пирсона и Спирмена, сильной связь между признаками считалась при значении $\geq 0,7$, умеренной – при значении $0,3 – 0,69$, уровень $p = 0,05$.

Результаты исследования

Гендерных различий ($p = 0,19$), различий по стороне поражения ($p = 0,23$) в группах младшего и старшего возраста получено не было. Нарушение вкуса было выявлено у 30,9% детей с преобладанием в группе старшего возраста ($p = 0,001$). Онемение лица на стороне поражения отмечалось в 20,6% случаев с относительным преобладанием в группе старшего возраста ($p = 0,09$). Болевой синдром в области пораженной стороны также достоверно чаще регистрировался у детей старше 12 лет ($p = 0,005$). При анализе степени тяжести НЛН по ШХБ в остром периоде заболевания

было выявлено отсутствие возрастных различий ($R = -0,04$, $p = 0,77$), в основном, регистрировались случаи умеренно тяжелых НЛН (3 или 4 балла по ШХБ) (рис. 1).



Рис. 1. Распределение степени тяжести НЛН у детей в зависимости от возраста

По результатам этиологической верификации у детей младше 12 лет НЛН в 66% случаев была обусловлена инфекционными агентами, старше 12 лет – в 48% случаев. Среди инфекционных агентов в старшей возрастной группе преобладали герпес-вирусы (23%): вирус простого герпеса 1 типа ($n = 3$), варицелла зостер вирус ($n = 3$), вирус герпеса человека 6 типа ($n = 1$), вирус Эпштейна – Барр ($n = 1$); в группе детей младше 12 лет – энтеровирусы (34%), затем в равной степени герпес-вирусы (18%) и респираторные вирусы (18%). Идиопатическая НЛН (паралич Белла) чаще встречалась в группе детей старше 12 лет, составив половину случаев. НЛН боррелиозной этиологии зарегистрированы в 4 случаях, из них у 3 детей младше 12 лет (рис. 2).

Длительность заболевания в 14,8% случаев составила до 1 месяца, в 52,9% случаев – до 2 меся-

цев, в 22,1% случаев – до 6 месяцев. Затяжное течение НЛН более 6 месяцев преваляло в группе младше 12 лет ($n = 6$) и составило 8,8%, тогда как в группе старше 12 лет – 1,4%. Неблагоприятный исход заболевания выявлен в 32,4% случаев, относительно выше в группе младше 12 лет, развитие синкинезий отмечено в 8,8% случаев. Степень тяжести прозопареза у детей с НЛН, выраженной в баллах по ШХБ, значимо коррелировала с исходом ($R = -0,66$, $p < 0,001$) и длительностью заболевания ($R = 0,64$, $p < 0,001$), умеренно коррелировала с развитием синкинезий ($R = 0,38$, $p = 0,001$).

Обсуждение

Существуют исследования, в которых было выявлено, что чем выше уровень поражения лицевого нерва и выше возраст, как у взрослых, так и у детей, тем выше вероятность более тяжелого течения заболевания [14, 19, 20]. По данным нашего исследования, уровень поражения ЛН проксимальнее отхождения барабанной струны чаще регистрируется у детей старше 12 лет, однако данный факт не влияет на течение и исход НЛН. Также, вероятно, особенностью нашей выборки стало то, что более длительное течение и вероятность появления синкинезий несколько чаще регистрировались в группе детей младше 12 лет, данный факт требует дальнейшего изучения на большем размере когорт. В то же время существенных различий между гендером и стороной поражения нерва в работах разных авторов не обнаружено [10], что также подтверждается и в нашем исследовании.

По данным различных авторов было выявлено, что степень тяжести в остром периоде НЛН коррелирует с исходом, 2–4 балла по ШХБ ассоциированы с благоприятным прогнозом и недлительным течением [11, 12, 20]. В нашем исследовании также установлена значимая корреляция ШХБ в остром периоде с исходом и длительностью заболевания, однако при степени ШХБ 3–4 балла могут регистри-



Рис. 2. Этиологическая структура НЛН у детей разных возрастных групп

роваться как благоприятные, так и неблагоприятные исходы, что требует проведения дополнительных нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований для объективизации степени и характера поражения лицевого нерва [21].

Одним из перспективных научных направлений может явиться изучение влияния климатических условий на развитие НЛН у детей в Российской Федерации, в частности, в Северо-Западном регионе. Известно, что у взрослых более высокая сезонная и месячная заболеваемость НЛН связана с низкой температурой, высоким атмосферным давлением и низкой относительной влажностью; однако у пациентов, проживающих в климатической зоне с экстремальными перепадами температуры и влажности между самыми холодными и самыми жаркими месяцами, предполагается, что заметное понижение температуры (осень) оказывает большее влияние на возникновение НЛН, чем фактическая холодная температура (зима). [22]. Эти данные получены на азиатской популяции (Южная Корея) взрослых и потому не могут экстраполироваться на детей.

Заключение

Таким образом, НЛН у детей разных возрастных групп имеют клинико-этиологические особенности: в старшей группе НЛН чаще сопровождаются нарушением вкуса и болевым синдромом, в младшей несколько чаще регистрируется более длительное течение НЛН и развитие синкинезий. НЛН инфекционного генеза составляют 57,4%, встречаются в обеих возрастных группах, но чаще у детей младше 12 лет, в этиологической структуре в равной степени встречаются герпес-вирусы, энтеровирусы, респираторные вирусы, реже боррелии, в группе детей старше 12 лет в половине случаев регистрируется паралич Белла. Эти данные подтверждают важность лабораторной верификации возможного этиологического агента, ассоциированного с развитием НЛН. Установлено, что степень тяжести НЛН не зависит от возраста ребенка, но коррелирует с исходом и длительностью заболевания, в меньшей степени с развитием синкинезий. Перспективным направлением дальнейших исследований может явиться изучение клинико-этиологических особенностей НЛН у детей на большем размере выборок, а также уточнение климатических факторов, влияющих на частоту ее возникновения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проходило без финансовой поддержки третьих сторон.

Литература

1. Tsai HS, Chang LY, Lu CY et al. Epidemiology and treatment of Bell's palsy in children in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009 Aug;42(4):351-6.
2. Monini S, Lazzarino AI, Iacolucci C et al. Epidemiology of Bell's palsy in an Italian Health District: incidence and case-control study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010 Aug;30(4):198.
3. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, Г.П. Иванова // *Детские инфекции.* — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 8–18.
4. Alanazi F, Kashoo FZ, Alduhishy A et al. Incidence rate, risk factors, and management of Bell's palsy in the Qurayyat region of Saudi Arabia. *PeerJ.* 2022 Oct;10:e14076.
5. Скрипченко, Н.В. Энтеровирусные инфекции и их значение в патологии человека / Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина, В.Н. Команцев. // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* — 2013. — Т. 8, № 2. — С. 613–615.
6. Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H et al. Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Feb;24(2):97-101.
7. Скрипченко, Н.В. Невропатии лицевого нерва: клинические особенности и возможности улучшения исходов / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Детские инфекции.* — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 16–23.
8. Khine H, Mayers M, Avner JR et al. Association between herpes simplex virus-1 infection and idiopathic unilateral facial paralysis in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 May;27(5):468-9.
9. Papan C, Keeren K, Schrotten H, Tenenbaum T. Peripheral Facial Nerve Palsy in Children with Enterovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Oct;39(10):e326-e329.
10. Wohrer D, Moulding T, Titomanlio L, Lenglar L. Acute Facial Nerve Palsy in Children: Gold Standard Management. *Children (Basel).* 2022 Feb;9(2):273.
11. Karatoprak E, Yilmaz S. Prognostic Factors Associated with Recovery in Children with Bell's Palsy. *J Child Neurol.* 2019 Dec;34(14):891-896.
12. Yoo MC, Park DC, Byun JY, Yeo SG. Clinical Prognostic Factors Associated with Good Outcomes in Pediatric Bell's Palsy. *J Clin Med.* 2021 Sep;10(19):4368.
13. Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M et al. Facial palsy: etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011 May;15(3):209-13.
14. Lee Y, SooYoon H, Yeo SG, Lee EH. Factors Associated with Fast Recovery of Bell Palsy in Children. *J Child Neurol.* 2020 Jan;35(1):71-76.
15. Zhang W, Xu L, Luo T et al. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol.* 2020 Jul;267(7):1896-1905.
16. Singh A, Deshmukh P. Bell's Palsy: A Review. *Cureus.* 2022 Oct;14(10):e30186.
17. Papan C, Keeren K, Schrotten H, Tenenbaum T. Peripheral Facial Nerve Palsy in Children with Enterovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Oct;39(10):e326-e329.
18. Kozak S, Kaminiów K, Kozak K, Paprocka J. Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain Sci.* 2021 Jun;11(6):758.
19. Kasse CA, Cruz OL, Leonhardt FD et al. The value of prognostic clinical data in Bell's palsy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005 Jul-Aug;71(4):454-8.
20. Kafle DR, Thakur SK. Evaluation of prognostic factors in patients with Bell's palsy. *Brain Behav.* 2021 Nov;11(11):e2385.
21. Бедова, М.А. Возможности современной диагностики невротии лицевого нерва / М.А. Бедова, А.В. Климкин, Е.Ю. Скрипченко // *Практическая медицина.* — 2022. — Т. 20, № 2. — С. 8–12.
22. Kim MH, Park SY. Population-based study and a scoping review for the epidemiology and seasonality in and effect of weather on Bell's palsy. *Sci Rep.* 2021 Aug;11(1):16941.

References

1. Tsai HS, Chang LY, Lu CY et al. Epidemiology and treatment of Bell's palsy in children in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009 Aug;42(4):351-6.
2. Monini S, Lazzarino AI, Iacolucci C et al. Epidemiology of Bell's palsy in an Italian Health District: incidence and case-control study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010 Aug;30(4):198.
3. Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P. Detskiye infektsii. 2014;13(1):8-18 (In Russian).
4. Alanazi F, Kashoo FZ, Alduhishy A et al. Incidence rate, risk factors, and management of Bell's palsy in the Qurayyat region of Saudi Arabia. *PeerJ.* 2022 Oct;10:e14076.
5. Skripchenko N.V., Matyunina N.V., Komantsev V.N. Zdorov'ye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. 2013;8(2):613-615 (In Russian).
6. Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H et al. Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Feb;24(2):97-101.
7. Skripchenko N.V., Golyakov D.A., Pul'man N.F et al. Detskiye infektsii 2008;7(3):16-23 (In Russian).
8. Khine H, Mayers M, Avner JR et al. Association between herpes simplex virus-1 infection and idiopathic unilateral facial paralysis in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 May;27(5):468-9.
9. Papan C, Keeren K, Schrotten H, Tenenbaum T. Peripheral Facial Nerve Palsy in Children with Enterovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Oct;39(10):e326-e329.
10. Wohrer D, Moulding T, Titomanlio L, Lenglar L. Acute Facial Nerve Palsy in Children: Gold Standard Management. *Children (Basel).* 2022 Feb;9(2):273.
11. Karatoprak E, Yilmaz S. Prognostic Factors Associated with Recovery in Children with Bell's Palsy. *J Child Neurol.* 2019 Dec;34(14):891-896.
12. Yoo MC, Park DC, Byun JY, Yeo SG. Clinical Prognostic Factors Associated with Good Outcomes in Pediatric Bell's Palsy. *J Clin Med.* 2021 Sep;10(19):4368.
13. Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M et al. Facial palsy: etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011 May;15(3):209-13.
14. Lee Y, SooYoon H, Yeo SG, Lee EH. Factors Associated with Fast Recovery of Bell Palsy in Children. *J Child Neurol.* 2020 Jan;35(1):71-76.
15. Zhang W, Xu L, Luo T et al. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol.* 2020 Jul;267(7):1896-1905.
16. Singh A, Deshmukh P. Bell's Palsy: A Review. *Cureus.* 2022 Oct;14(10):e30186.
17. Papan C, Keeren K, Schrotten H, Tenenbaum T. Peripheral Facial Nerve Palsy in Children with Enterovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Oct;39(10):e326-e329.
18. Kozak S, Kaminiów K, Kozak K, Paprocka J. Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain Sci.* 2021 Jun;11(6):758.
19. Kasse CA, Cruz OL, Leonhardt FD et al. The value of prognostic clinical data in Bell's palsy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005 Jul-Aug;71(4):454-8.
20. Kafle DR, Thakur SK. Evaluation of prognostic factors in patients with Bell's palsy. *Brain Behav.* 2021 Nov;11(11):e2385.
21. Bedova M.A., Klimkin A.V., Skripchenko E.Y. *Prakticheskaya meditsina.* 2022;20(2):8-12. (In Russian).
22. Kim MH, Park SY. Population-based study and a scoping review for the epidemiology and seasonality in and effect of weather on Bell's palsy. *Sci Rep.* 2021 Aug;11(1):16941.

Авторский коллектив:

Ирикова Мария Алексеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: dr.bedova@yandex.ru

Скрипченко Елена Юрьевна – заведующий научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии ЦНС Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; e-mail: wwave@yandex.ru

Войтенков Владислав Борисович – заведующий отделением функциональной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, к.м.н.; e-mail: vlad203@inbox.ru

Марченко Наталья Викторовна – заведующий отделением лучевой диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; e-mail: gmv2006@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна – заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; e-mail: snv@niidi.ru

Голева Ольга Владимировна – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; e-mail: golev.ao@mail.ru

Петров Игорь Борисович – врач-невролог детского нейрореабилитационного отделения Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; e-mail: ibp.pro@mail.ru



РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА МЕТОДОМ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В.Н. Городин^{1,2}, Д.Л. Мойсова¹, А.Д. Суркова¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Инфекционная больница № 2, Сочи, Россия

The results of hemostasis assessment using thromboelastography in patients with COVID-19

V.N. Gorodin^{1,2}, D.L. Moysova¹, A.D. Surkova¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²The infection hospital № 2, Sochi, Russia

Резюме

Все существующие в настоящее время исследования системы гемостаза при COVID-19 с помощью тромбозластографии проведены на дельта-штамме SARS-CoV-2, при этом в литературе отсутствует информация о проведении подобных исследований у больных, инфицированных актуальным на сегодня штаммом омикрон.

Цель: определить состояние системы гемостаза у госпитализированных больных COVID-19 (штамм омикрон) с помощью тромбозластографии и оценить актуальность существующих рекомендаций по антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы: тромбозластография проведена 93 госпитализированным пациентам с COVID-19 в возрасте от 1 года до 88 лет, из них 66 больных (группа 1) – в 1-й день, 27 (группа 2) – на 2-й день. Группа контроля – 30 человек. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (Stat Soft, USA). Для сравнения независимой переменной более чем в 2 выборках выполнен многофакторный дисперсионный анализ ANOVA с расчетом критерия Краскела – Уоллиса. Для оценки взаимосвязей между непрерывными переменными определен коэффициент прямой линейной корреляции Спирмена (r).

Результаты: у 53 % пациентов отмечалась гипокоагуляция, у 31 % – нормокоагуляция, у 16 % – гиперкоагуляция. Гипокоагуляция чаще развивалась у пациентов пожилого возраста (61 [26–72] лет), гиперкоагуляция – у молодых пациентов (24,5 [7–37] лет). Рутинные методы оценки гемостаза не отражали его истинное состояние. Более высокие уровни фибриногена (4,5 [5,8–4] г/л) и D-димера (1,28 [0,5–2,77] мкг/мл) отмечались у пациентов из группы нормокоагуляции. Выявлена статистическая тенденция к росту уровня амилазы при повышении коагуляционных свойств крови.

Заключение: при раннем поступлении нетяжелых больных с COVID-19 в стационар преобладают норма- и гипокоагуляция. Пациентам пожилого и старческого возраста не рекомендуется назначать антикоагулянты без выполнения тромбозластографии. Необходимо уточнить рекомендации по назначению антикоагулянтов госпитализированным больным и шире использо-

Abstract

All currently existing studies of the hemostasis system in COVID-19 using thromboelastography (TEG) were performed on the delta strain of SARS-CoV-2, while there is no information in the literature on conducting such studies in patients infected with the current omicron strain.

Research objective. To determine the state of the hemostasis system in hospitalized patients with COVID-19 (omicron strain) using TEG. To assess the relevance of existing guidelines on anticoagulant therapy.

Materials and methods. TEG was performed in 93 hospitalized patients with COVID-19 aged 1 to 88 years, of which 66 patients (group 1) on the first day and 27 patients (group 2) – on the second day. For comparison with the parameters of healthy volunteers, a sample of 30 people was formed. Data analysis was performed using the Statistica, version 12 (StatSoft, USA). To compare the independent variable in more than two samples, a multivariate ANOVA analysis of variance was performed with the calculation of the Kruskal-Wallis test. To assess the relationships between continuous variables, the Spearman direct linear correlation coefficient (r) was determined.

Results. 53 % of patients had hypocoagulation, 31 % had normocoagulation, and 16 % had hypercoagulation. Elderly patients (61 [26–72]) more often have developed hypocoagulation. Young patients (24.5 [7–37]) more often have developed hypercoagulation. Routine methods for assessing hemostasis did not reflect its true state. Higher levels of fibrinogen (4.5 [5.8–4] g/l) and D-dimer (1.28 [0.5–2.77] μ g/ml) were observed in patients from the group with normocoagulation. Was revealed a statistical tendency towards an increase in the level of amylase when there was an increase in the coagulation properties of the blood.

Conclusion. With the current course of COVID-19 and early admission of non-severe patients to the hospital, normocoagulation and hypocoagulation predominate. Elderly and senile patients are not recommended to prescribe anticoagulants without TEG. It is necessary to specify the recommendations for prescribing anticoagulants to hospitalized patients. For the diagnosis of hemostasis disorders expand application of TEG.

вать тромбоэластографию в диагностике нарушений гемостаза.

Ключевые слова: COVID-19, штамм омикрон, гемостаз, тромбоэластография.

Введение

На сегодняшний день исследования системы гемостаза при COVID-19 сохраняют особую актуальность. Работы по данной теме публиковались с самого начала пандемии, были описаны результаты применения тромбоэластографии (ТЭГ) — метода глобальной оценки гемостаза с рядом диагностических и прогностических преимуществ в сравнении с рутинными клоттинговыми коагуляционными тестами. Обсервационные исследования выявляли нарушение фибринолитических процессов [1], по параметрам ТЭГ были определены предикторы тромбоэмболических осложнений [2, 3] (табл. 1). В ходе крупных мета-анализов установлены общие закономерности изменения параметров ТЭГ у пациентов с COVID-19: повышение прочности сгустка, снижение его лизиса и сокращение времени реакции [5, 6]. ТЭГ при COVID-19 позволяет выявить ранние признаки гиперкоагуляции, прогнозировать возможные исходы и оптимизировать терапию пациента, основываясь на индивидуальных особенностях изменения гемостаза [5]. Однако большинство исследований были проведены в 2020 г., а публикации 2021 и 2022 гг. рассматривали ретроспективные данные [7, 8]. Таким образом, все существующие крупные исследова-

Key words: COVID-19, omicron strain, hemostasis, thromboelastography.

ния применения ТЭГ при COVID-19 проведены у больных с преобладанием тяжелых и крайне тяжелых форм (предположительно на дельта-штамме SARS-CoV-2). В настоящее время в литературе отсутствует информация об использовании данного метода в определении состояния системы гемостаза у нетяжелых больных, инфицированных актуальным на сегодня штаммом омикрон.

Цель исследования — определить состояние системы гемостаза у госпитализированных больных COVID-19 (штамм омикрон) с помощью ТЭГ и оценить актуальность существующих в России рекомендаций по антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования — одноцентровое когортное контролируемое. Проведено на базе Инфекционной больницы № 2 (ИБ № 2) г. Сочи в 2 этапа. Первый этап включал в себя клинический и лабораторный анализ 93 пациентов в возрасте от 1 года до 88 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19, находившихся на госпитализации в ИБ № 2 г. Сочи в период с июля по август 2022 г. (клинические и лабораторные характеристики представлены

Таблица 1

Значимые публикации результатов исследований гемостаза с помощью ТЭГ при COVID-19 [9]

Автор	Дизайн исследования	Главные выводы
Maatman T.K. et al., 2020 [1]	Обсервационное когортное исследование (n = 109)	Угнетение фибринолиза, выявляемое с помощью ТЭГ, ассоциировано с риском тромбоза и смертностью
Wright F.L. et al., 2020 [2]	Обсервационное когортное исследование (n = 44)	Значение LY30 в сочетании с уровнем D-димера были предикторами ВТЭ и ОПН
Kruse J.M. et al., 2020 [3]	Обсервационное когортное исследование (n = 40)	Сочетание значений максимального лизиса (ML) в тесте EXTEM с максимальными концентрациями D-димера показало высокую чувствительность и специфичность прогнозирования риска тромбоза у крайней тяжелой COVID-19
Chaudhary R. et al., 2020 [4]	Комментарии о расовых различиях ответа организма на COVID-19	Клинические исходы при COVID-19 могут определяться индивидуальными особенностями гемостаза пациента, которые можно определить с помощью раннего анализа ТЭГ
Hartmann J. et al., 2021 [5]	Систематический обзор и мета-анализ 15 исследований по COVID-19	При COVID-19 наблюдается повышение прочности сгустка, снижение лизиса сгустка и сокращение времени реакции по результатам ТЭГ
Bareille M. et al., 2021 [6]	Мета-анализ 44 исследований и 1063 пациентов	COVID-19 ассоциирован с повышенной прочностью сгустка и нарушением или отсутствием фибринолиза (на аппаратах ROTEM, TEG, Quantra и ClotPro)
Kim S.M. et al., 2021 [7]	Ретроспективное исследование (n = 889)	Значение МА может быть предиктором прогрессирования заболеваний на терминальных стадиях и ассоциировано с развитием ДВС-синдрома у пациентов с септическим шоком
Kim S.M. et al., 2022 [8]	Ретроспективное обсервационное исследование (n = 295)	Параметр МА был предиктором раннего развития ДВС-синдрома при сепсисе

в таблице 2). Забор крови у пациентов осуществлялся на 1–2-й день госпитализации, до применения антикоагулянтов. Для сравнения с параметрами ТЭГ здоровых добровольцев сформирована соответствующая выборка (n=30), по основным параметрам сопоставимая с основной группой. На втором этапе дана характеристика различным изменениям гемостаза при COVID-19.

Таблица 2

Основные клинико-лабораторные показатели пациентов, участвующих в исследовании

Показатель	Значение
Количество пациентов	93
Возраст, лет	51,1 ±2,7
День болезни при поступлении	3,0 [2,0–5,0]
Максимальный процент поражения легочной ткани на КТ	10 [5–25]
Максимальное повышение температуры, °С	38,6 ±0,1
% пациентов с ожирением	24%
Инсульт/инфаркт в анамнезе	10,7%
Острое повреждение почек	10,7%
Острая аритмия	30,1%
Течение болезни: легкое/среднее/тяжелое	36%/61%/3%
Лечение эноксапарином, абс. число/%	75/81%
Лечение дексаметазоном, абс. число/%	5/5,4%
Гемоглобин, г/л	131,8 ±2,0
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	204 [177–258]
Лимфоциты, · 10 ⁹ /л	1,1 [0,7–1,8]
СРБ, мг/л	13,28 [4,01–41,3]
Ферритин, мкг/л	105,0 [52–244]
Фибриноген, г/л	3,9 [3,2–4,6]
ПТВ, с	12,4 [11,1–13,2]
АЧТВ, с	24,7 [23,4–26,4]
D-димер, мкг/мл	0,5 [0,32–1,3]
Железо, мкмоль/л	4,85 [3,6–9,7]
АЛТ, Ед/л	20 [13–33]
АСТ, Ед/л	30 [20–44]
ЛДГ, Ед/л	239 [192–278]
Креатинин, мкмоль/л	89,7 [79,4–110,4]
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,4–7,1]

ТЭГ выполнялась при помощи аппарата MonoTEM-A Coagulation Analyzer M-00281 (Hemologix, Италия). Тромбоэластограф создавал кривую реакции и рассчитывал различные числовые параметры при математическом анализе данной кривой [10]. На рисунке 1 представлены наиболее важные стандартные параметры ТЭГ. Параметр R (время реакции) измерял время от начала теста

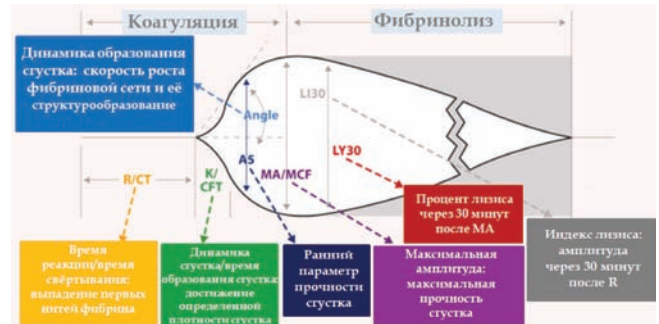


Рис. 1. Основные параметры ТЭГ [9]

до выпадения первых нитей фибрина или графически до момента, когда достигалась амплитуда 2 мм, и отражал содержание плазменных факторов свертывания. Параметр K (время образования сгустка) измерял время от выпадения первых нитей фибрина до формирования стабильного сгустка или графически время между амплитудой 2 мм и амплитудой 20 мм сигнала свертывания. Схожий с K параметр, угол альфа, показывал скорость образования стабильного фибринового сгустка, на графике соответствовал углу между средней осью и касательной к кривой свертывания в точке амплитуды 2 мм. Параметр K и угол альфа зависели от уровня фибриногена. MA – максимальная вертикальная амплитуда графика – отражала абсолютную прочность сгустка и характеризовала функциональную активность тромбоцитов. LY30 – параметр, измеряющий процент лизиса сгустка через 30 мин после достижения графиком максимальной амплитуды и характеризующий состояние системы фибринолиза.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (Stat Soft, USA). Нормальность распределения переменных проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Для сравнения независимой переменной более чем в 2 выборках выполнен многофакторный дисперсионный анализ ANOVA с расчетом критерия Краскела – Уоллиса. При значении p менее 0,05 отличия считали статистически значимыми. Для оценки взаимосвязей между непрерывными переменными определен коэффициент прямой линейной корреляции Спирмена (r). Взаимосвязь между параметрами считалась очень высокой, если коэффициент корреляции (r) лежал в диапазоне 0,9 и выше, тесной при 0,7–0,89, значительной при 0,51–0,69, умеренной при 0,5–0,31, слабой при 0,3–0,11.

Результаты исследования

Средний возраст больных составил 51 год. Регистрировались, в основном, ранние поступления пациентов (3,0 [2,0–5,0] день болезни) с не-

тяжелым поражением легких на КТ (10 [5–25]%). Четверть больных страдали ожирением, и приблизительно каждый десятый имел сосудистую катастрофу в анамнезе, что статистически значимо не отличалось от характеристики контрольной группы. Из осложнений COVID-19 наиболее часто встречались острое повреждение почек (ОПП) и острая аритмия. Важно отметить, что ни у одного пациента не отмечалось тромботических осложнений. Течение болезни распределилось следующим образом: 36% пациентов с легким течением, 61% со средне-тяжелым и 3% с тяжелым течением. Преобладание легких и средне-тяжелых форм закономерно, поскольку в исследовании участвовали больные, инфицированные штаммом омикрон. Из лабораторных показателей, отклоняющихся от референтных интервалов, выявлены: легкая лимфопения ($1,1 [0,7–1,8] 10^9/\text{л}$), небольшое повышение СРБ ($13,28 [4,01–41,3] \text{ мг/л}$) и дефицит сывороточного железа ($4,85 [3,6–9,7] \text{ мкмоль/л}$); остальные показатели сохранялись в пределах референтных значений. Все клинические и лабораторные характеристики представлены в таблице 2.

Ввиду ранних поступлений больных и возможности применить ТЭГ при всех степенях тяжести и при разных днях поступления мы впервые смогли показать динамику изменения тромбоэластограммы с 1-го дня болезни (рис. 2). Параметр R уже в 1-й день демонстрирует гипокоагуляцию, достигая значений небольшой гиперкоагуляции лишь к 5–6-му дню, а далее снова наблюдается гипокоагуляция (рис. 2а). Угол альфа у всех пациентов значительно ниже такового в контрольной группе (рис. 2б), что говорит о гипокоагуляции, причем даже без применения антикоагулянтов (поскольку у большинства больных кровь на ТЭГ была взята до начала всех терапевтических мероприятий). Параметр МА нормализуется только к 8-му дню,

все оставшееся время сгусток неплотный (рис. 1в), что также свидетельствует о гипокоагуляции.

Изменения системы гемостаза при поступлении пациентов в стационар распределились следующим образом: у 53% пациентов отмечалась гипокоагуляция, у 31% пациентов наблюдалась нормокоагуляция; и только у 16% – гиперкоагуляция. У 2 пациентов на фоне выраженной гипокоагуляции развились кровотечения, потребовавшие экстренной трансфузии эритроцитарной массы. Установлено, что гипокоагуляция чаще развивалась у пациентов пожилого возраста (рис. 3а), в то время как гиперкоагуляция была более характерна для пациентов молодого возраста (медиана составила 24,5 года). Повышение уровня фибриногена не вызывало гиперкоагуляцию (рис. 3); у групп гипо- и гиперкоагуляции отсутствовала статистически значимая разница (рис. 3б). Более высокий уровень D-димера отмечался у пациентов с нормокоагуляцией (рис. 4а). Выявлена статистическая тенденция к росту уровня амилазы при повышении коагуляционных свойств крови (рис. 4б).

Простая линейная корреляция Спирмена показала умеренную прямую связь уровня СРБ с параметром R (рис. 5а), что интерпретируется как прямая связь гипокоагуляции с выраженностью иммуновоспалительного ответа. Также установлена прямая корреляционная связь между уровнем тромбоцитов и максимальной амплитудой ТЭГ (рис. 5б), что закономерно, поскольку параметр МА характеризует функциональную активность тромбоцитов.

Обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования отличаются от всех предыдущих [1–8]. Гиперкоагуляция при COVID-19 отмечалась лишь у 16% больных, при этом больше чем у половины

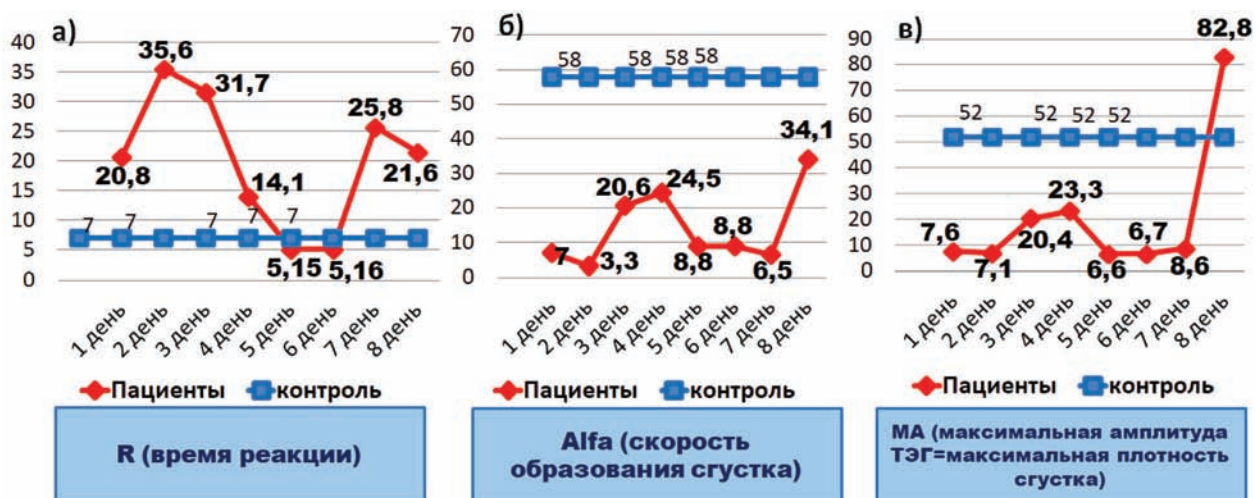


Рис. 2. Динамика изменения параметров ТЭГ с 1-го по 8-й дни болезни: а – R (время реакции); б – угол альфа (скорость образования сгустка); в – МА (максимальная плотность сгустка)

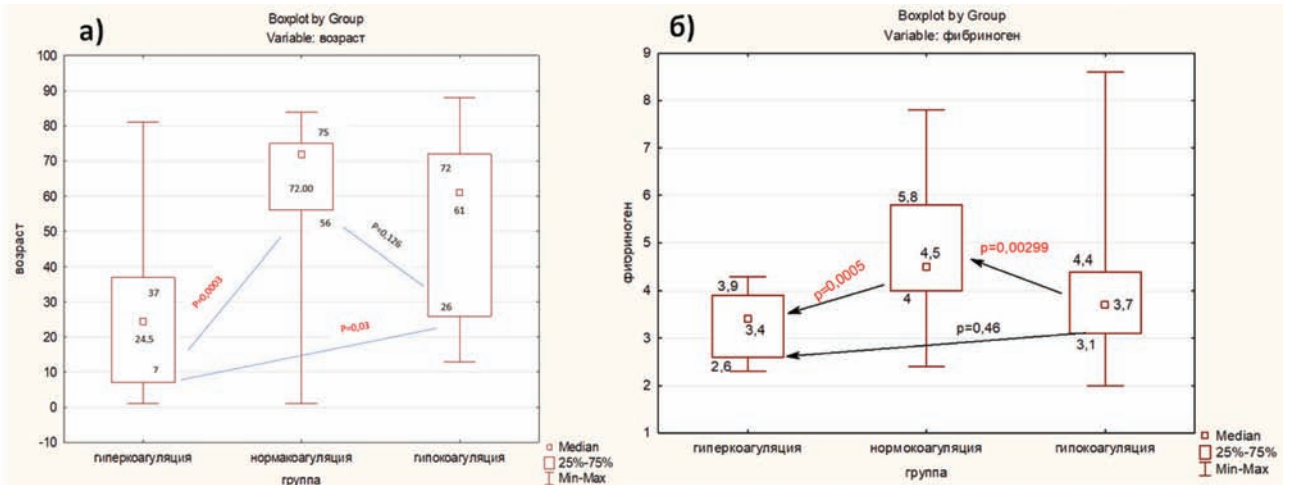


Рис. 3. Сравнение возраста (а) и уровня фибриногена (б) у больных с различным состоянием системы гемостаза

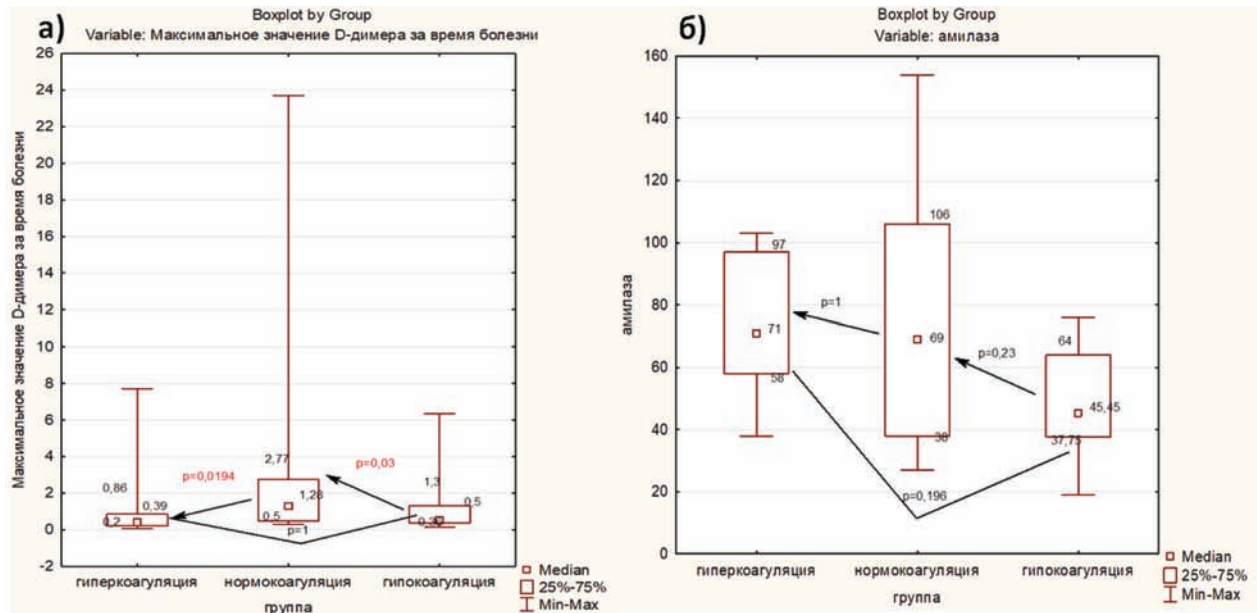


Рис. 4. Сравнение уровня D-димера (а) и уровня амилазы (б) у больных с различным состоянием системы гемостаза

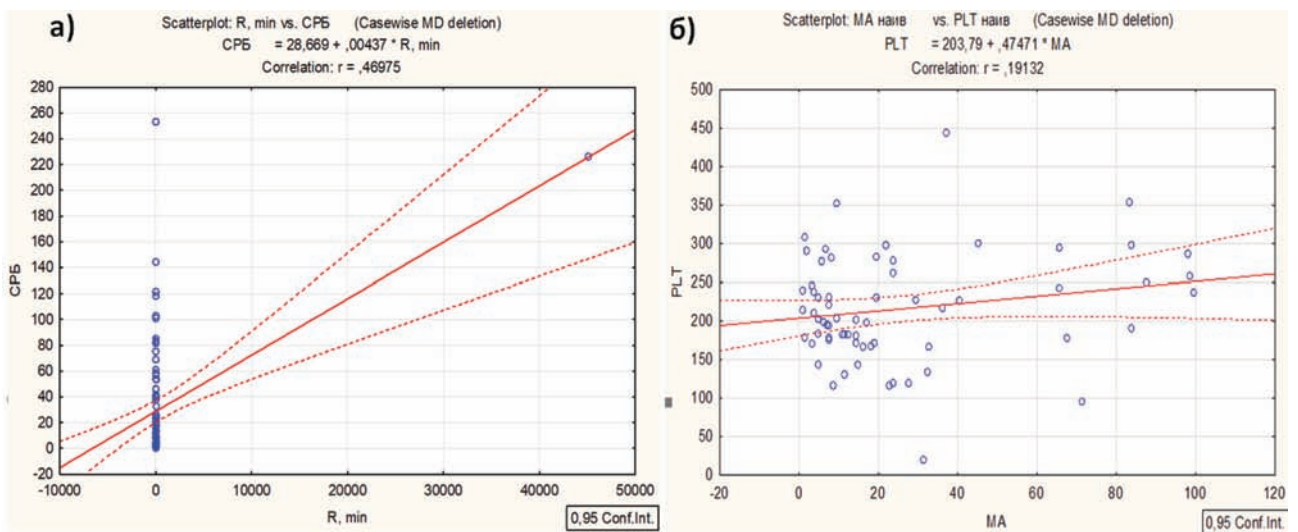


Рис. 5. Простая линейная корреляция Спирмена: уровня СРБ со значением R (а) и уровня тромбоцитов со значением МА (б)

участвующих в исследовании (53%), напротив, развилась гипокоагуляция. Вероятно, иммунотромбоз и тромботический шторм, лежащие в основе коагулопатии, описанной при штамме дельта [11], не характерны для штамма омикрон. Очевидна связь состояния гемостаза с тяжестью COVID-19: при нетяжелом течении мы закономерно не нашли преобладания гиперкоагуляции. Полиморфизм генов системы гемостаза, имеющий значение при штамме дельта инфекции [12], мало влияет на состояние коагуляции при нетяжелом течении COVID-19 (предположительно вызванной штаммом омикрон).

Примечательно, что клоттинговые тесты (АЧТВ, ПТВ) могли не отличаться у больных с гипер- и гипокоагуляцией, выявленной при ТЭГ, а значения фибриногена и D-димера, прочно закрепившиеся как маркеры гиперкоагуляции, были максимальными (4,5 [5,8–4] г/л и 1,28 [0,5–2,77] мкг/мл соответственно) у пациентов с нормокоагуляцией. Очевидно, что рутинные методы оценки гемостаза, отражая работу лишь отдельных звеньев коагуляционного процесса, не всегда точно характеризуют его состояние в целом. Данного недостатка лишена ТЭГ, являясь интегральным методом глобальной оценки гемостаза, дающим также (в отличие от клоттинговых тестов) информацию о динамике образования и качестве фибринового сгустка, функциональной активности тромбоцитов и состоянии системы фибринолиза [10]. Кроме того, важнейшей особенностью ТЭГ является использование для исследования цельной крови, что, во-первых, ближе к ситуации *in vivo*, а во-вторых, сокращает время исследования, поскольку отсутствует потребность в центрифугировании крови. Метод валидирован, сертифицирован, имеет регистрационное удостоверение. Принимая во внимание вышеуказанные преимущества, следует шире использовать ТЭГ в диагностике нарушений гемостаза.

Учитывая, что параметр ТЭГ «Время реакции» уже в 1-й день демонстрировал гипокоагуляцию и лишь к 5–6-му дню достигал значений небольшой гиперкоагуляции, целесообразность антикоагулянтной терапии в сроки, отличные от этого короткого промежутка времени, сомнительна и подлежит дальнейшей клинико-лабораторной оценке.

Выявленная статистическая тенденция к росту уровня амилазы при повышении коагуляционных свойств крови, вероятно, подтверждает ишемический генез панкреатодисфункции, связанной с образованием микротромбов в микроциркуляторном русле поджелудочной железы.

На сегодняшний день во Временных методических рекомендациях последнего пересмотра сохраняется обязательное указание на назначение антикоагулянтов всем госпитализированным

больным, причем при среднетяжелом течении – в лечебных дозах [13]. Однако наше исследование показывает, что, вероятно, рекомендации нужно уточнять и пересматривать, исходя из изменившегося течения новой коронавирусной инфекции. Наибольшую осторожность следует проявлять при назначении антикоагулянтной терапии пациентам пожилого и старческого возраста, поскольку рутинные способы оценки гемостаза не отражают его истинное состояние. Именно у этих больных наблюдались критические гипокоагуляции, что характеризует их как находящихся в зоне риска по развитию кровотечений в стационаре. Антикоагулянтная терапия пациентов пожилого и старческого возраста сложнее управляется, поэтому требуется более тщательный контроль состояния гемостаза.

Выводы

1. При раннем поступлении нетяжелых больных COVID-19 в стационар состояние системы гемостаза характеризуется преобладанием нормо- и гипокоагуляции.
2. Пациентам пожилого и старческого возраста не рекомендуется назначать антикоагулянты без выполнения ТЭГ.
3. Необходимо уточнить рекомендации по назначению антикоагулянтов госпитализированным больным и шире использовать ТЭГ в диагностике нарушений гемостаза.

Литература

1. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C., Douglas A., 2nd, McGuire S.P., Kinnaman G., et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48:e783–e790.
2. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E., Moore H.B., Wohlauer M.V., Urban S., et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg.* 2020;231:193–203.e1.
3. Kruse J.M., Magomedov A., Kurreck A., Münch F.H., Koerner R., Kamhieh-Milz J., et al. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Crit Care.* 2020;24:676.
4. Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. Personalizing antithrombotic therapy in COVID-19: role of thromboelastography and thromboelastometry. *Thromb Haemost.* 2020;120:1594–1596.
5. Hartmann J., Ergang A., Mason D., Dias J.D. The role of teg analysis in patients with COVID-19-associated coagulopathy: a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2021;11:172.
6. Bareille M., Hardy M., Douxfils J., Rouillet S., Lasne D., Levy J.H., et al. Viscoelastometric testing to assess hemostasis of COVID-19: a systematic review. *J Clin Med.* 2021;10:1740.
7. Kim S.M., Kim S.I., Yu G., Kim J.S., Hong S.I., Chae B., et al. Role of thromboelastography in the evaluation of septic shock patients with normal prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Sci Rep.* 2021;11
8. Kim S.M., Kim S.I., Yu G., Kim Y.J., Kim W.Y. Which septic shock patients with non-overt DIC progress to DIC after

admission? Point-of-care thromboelastography testing. Shock. 2022;57:168 – 174.

9. Hartmann J., Hermelin D., Levy J.H. Viscoelastic testing: an illustrated review of technology and clinical applications. Res Pract Thromb Haemost 2022 Dec 27;7(1):100031. doi: 10.1016/j.rpth.2022.100031.

10. Ярец, Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов / Ю.И. Ярец. — Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018.

11. Макацария А.Д. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 / А.Д. Макацария [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. — 2021. — 15 (5). — С. 499–514.

12. Городин, В.Н. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19 / В.Н. Городин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2021. — № 19 (2). — С. 16–26.

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 17 (14.12.2022).

References

1. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C., Douglas A., 2nd, McGuire S.P., Kinnaman G., et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. Crit Care Med. 2020;48:e783 – e790.

2. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E., Moore H.B., Wohlauer M.V., Urban S., et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. J Am Coll Surg. 2020;231:193 – 203.e1.

3. Kruse J.M., Magomedov A., Kurreck A., Münch F.H., Koerner R., Kamhieh-Milz J., et al. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. Crit Care. 2020;24:676.

4. Chaudhary R., Kreutz R.P., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. Personalizing antithrombotic therapy in COVID-19:

role of thromboelastography and thromboelastometry. Thromb Haemost. 2020;120:1594 – 1596.

5. Hartmann J., Ergang A., Mason D., Dias J.D. The role of teg analysis in patients with COVID-19-associated coagulopathy: a systematic review. Diagnostics (Basel) 2021;11:172.

6. Bareille M., Hardy M., Douxfils J., Roullet S., Lasne D., Levy J.H., et al. Viscoelastometric testing to assess hemostasis of COVID-19: a systematic review. J Clin Med. 2021;10:1740.

7. Kim S.M., Kim S.I., Yu G., Kim J.S., Hong S.I., Chae B., et al. Role of thromboelastography in the evaluation of septic shock patients with normal prothrombin time and activated partial thromboplastin time. Sci Rep. 2021;11

8. Kim S.M., Kim S.I., Yu G., Kim Y.J., Kim W.Y. Which septic shock patients with non-overt DIC progress to DIC after admission? Point-of-care thromboelastography testing. Shock. 2022;57:168 – 174.

9. Hartmann J., Hermelin D., Levy J.H. Viscoelastic testing: an illustrated review of technology and clinical applications. Res Pract Thromb Haemost 2022 Dec 27;7(1):100031. doi: 10.1016/j.rpth.2022.100031.

10. Yarets Y.I. Thromboelastography: main indicators, interpretation of results / — Gomel, 2018.

11. Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Shkoda A.S., Akinshina S.V., Makatsariya N.A., Tsibizova V.I., Gris J., Elalamy I., Ay C., Grandone E. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(5):499-514.

12. Gorodin V.N., Moysova D.L., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Podsadnyaya A.A., Tikhonenko Yu.V. Role of polymorphisms of genes involved in hemostasis in COVID-19 pathogenesis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2021; 19(2): 16 – 26.

13. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version 17 (14.12.2022).

Авторский коллектив:

Городин Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета; главный врач Инфекционной больницы № 2, д.м.н., профессор; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: vgorodin@mail.ru

Мойсова Диана Леонидовна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: moysova.di@yandex.ru

Суркова Анастасия Дмитриевна — ординатор 1 года кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: nastya@surkoff.ru



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.В. Сизова¹, Ю.К. Плотникова², Т.Е. Шимонова³, О.Э. Чернова⁴, Э.С. Иванова⁵,
Е.С. Обижаева¹, В.Ф. Ачикян⁶

¹ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

⁴ Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД, Самара, Россия

⁵ Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

⁶ MSD Фармасьютикалс, медицинский отдел, Москва, Россия

Durability of first-line antiretroviral treatment in the Russian Federation: retrospective study

N.V. Sizova¹, Yu.K. Plotnikova², T.E. Shimonova³, O.E. Chernova⁴, E.S. Ivanova⁵, E.S. Obizhaeva¹, V.F. Achikyan⁶

¹ Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Regional Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Irkutsk, Russia

³ Infectious Diseases Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

⁴ Samara Clinical Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Samara, Russia

⁵ Perm Center for Treatment and Prophylaxis of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

⁶ MSD Pharmaceuticals, Medical Affairs, Russia

Резюме

Цель: изучить продолжительность антиретровирусной терапии первой линии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации, а также определить взаимосвязь между клиническими и демографическими характеристиками пациентов и продолжительностью терапии.

Материалы и методы: в рамках неинтервенционного исследования в условиях реальной клинической практики ретроспективно собирались данные посредством изучения медицинских карт пациентов, которые в прошлом начали получать антиретровирусную терапию первой линии. Пациенты включались в исследование, если третьим компонентом получаемой ими антиретровирусной терапии был ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром (ИП/р), в сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ). Также обязательным условием включения было наблюдение пациента на протяжении до 96 недель с момента начала терапии. Продолжительность лечения оценивалась ретроспективно на 48 ± 8 и 96 ± 8 недель.

Результаты: в исследование было включено 536 пациентов. Доля пациентов без изменения схемы терапии составила около 76% и 60%, а средняя продолжительность терапии без изменений была около 47 месяцев и 79 месяцев через 48 ± 8 и 96 ± 8 недель со-

Abstract

Objective. To assess durability of antiretroviral therapy in first line in HIV-infected patients in real clinical practice in the Russian Federation and determine association between basic clinical and demographic characteristics and durability of treatment.

Materials and methods. A non-interventional retrospective study was conducted collecting data from primary medical records of HIV-infected patients who signed informed consent form and had started antiretroviral therapy in first line. Patients were enrolled if the third component was a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or ritonavir boosted protease inhibitor (PI/r) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Also, patients must have been followed up for at least 96 since start of treatment. Durability of therapy was retrospectively assessed at 48 ± 8 and 96 ± 8 .

Results. 536 patients were enrolled. Percentage of patients without change of therapy was approximately 76% and 60%, and the mean duration of therapy without changes was approximately 47 and 79 weeks at 48 ± 8 and 96 ± 8 weeks, correspondingly. Durability of treatment was not different for NNRTI+2NRTIs and PI/r+2NRTIs. Only age ≥ 40 years as a basic characteristic was associated with ART change prior to 96 weeks: OR=1.391, 95% CI 1.005-1.925.

Conclusions. In real clinical practice in Russia, durability of first-line antiretroviral therapy corresponds published scientific data (in terms of percentage of patients without change of treatment and its duration without change). Dura-

ответственно. Показатели продолжительности для схем ННИОТ+2НИОТ и ИП/г+2НИОТ не различались. Возраст старше 40 лет был единственной клинико-демографической характеристикой, которая достоверно ассоциировалась с изменениями терапии через 96 недель наблюдения: ОШ=1,391, ДИ 95% 1,005–1,925.

Заключение: показатели продолжительности антиретровирусной терапии первой линии (доля пациентов без изменения терапии в течение определенного периода времени и время лечения без изменения его схемы) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации соответствуют опубликованным международным данным. Продолжительность терапии, а также прогностические факторы отмены/изменения терапии требуют дальнейшего изучения в рамках проспективных исследований.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия первой линии, продолжительность.

Введение

В 2021 г. в Российской Федерации (РФ) на диспансерном учете состояло 803 796 пациентов с ВИЧ, из которых 660 821 пациент получали антиретровирусную терапию (АРТ) [1]. Продолжительность терапии данного хронического заболевания представляет собой важный фактор с точки зрения контроля ВИЧ-инфекции. Известно, что продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, значительно увеличилась благодаря комплексу мер по оказанию специализированной медицинской помощи и имеющимся лекарственным препаратам [2]. Несмотря на это, в популяции пациентов нередки случаи изменения и прерывания курса терапии по ряду причин, в том числе по причине отсутствия вирусологического ответа, нежелательных явлений или несоблюдения режима терапии [3–9]. Изменение или отмена терапии могут повлечь за собой неблагоприятные клинические исходы заболевания и увеличение прямых и непрямых расходов системы здравоохранения. В свете этого особое значение приобретает оценка продолжительности курсов АРТ и определение частоты изменения/отмены лечения, а также определение факторов, ассоциированных с изменением/отменой лечения.

На сегодняшний день объем данных относительно продолжительности терапии в группах ВИЧ-инфицированных пациентов в России, начинающих АРТ, ограничен. Понимание аспектов, связанных с продолжительностью лечения, имеет важное значение для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам для достижения целей по борьбе с ВИЧ-инфекцией, поставленных Минздравом РФ и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

В связи с этим было принято решение инициировать проведение неинтервенционного (наблюдательного) исследования по изучению

ability of treatment and factors associated with its early switch or stop should be investigated in prospective studies further.

Key words: HIV-infection, first-line antiretroviral treatment, durability.

продолжительности первой линии АРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение в РФ. Наблюдательные исследования могут быть источником ценной информации о практике применения лекарственных средств в условиях реальной клинической практики, в частности, продолжительности лечения на протяжении длительного времени, а также данных о клинико-демографических характеристиках пациентов, которые могут быть прогностическими факторами изменения/отмены лечения.

На момент инициации данного исследования, согласно Национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2017 г. [10] и Сводному руководству по применению антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [11], рекомендованной схемой для применения в первой линии АРТ была комбинация 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТы, зидовудин (ZDV), тенофовир (TDF), 3ТС (ламивудин), FTC (эмтрицитабин), абакавир (ABC)) с третьим препаратом, которым могли быть ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТы, эфавиренз (EVF), невирапин (NVP), рилпивирин (RVP), этравириин (ETR)), ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром (лопинавир (LVP/г), дарунавир (DRV/г), атазанавир (ATV/г), фосампренавир (FPV/г) и др.), ингибиторы интегразы (ИИ, долутегравир (DTG), ралтегравир (RAL)). При этом на момент начала АРТ у пациентов, вошедших в исследование (в 2017 г.), ИИ не получили широкого распространения в качестве третьего агента в составе схемы первого ряда в России, в том числе по причине того, что они были рекомендованы для альтернативной схемы АРТ и схемы для особых случаев [10].

Ключевые результаты данного исследования были представлены в виде постерного доклада на международном конгрессе HIV Glasgow в 2022 г. [12]

Цель исследования — изучить продолжительность антиретровирусной терапии первой линии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в условиях реальной клинической практики.

Задачи исследования:

1. Определение продолжительности первой линии антиретровирусной терапии с оценкой через 48 ± 8 и 96 ± 8 недель лечения; продолжительность определялась как доля (процент) пациентов, которые получали лечение в первоначальном виде без замены или отмены компонента из группы ННИОТ или ИП/г.

2. Определение времени получения терапии без изменения компонента из группы ННИОТ или ИП с оценкой через 48 ± 8 и 96 ± 8 недель лечения.

3. Получение данных об исходных клинических и демографических характеристиках пациентов на момент начала первой линии АРТ.

4. Определение взаимосвязи между клиническими и демографическими характеристиками пациентов и продолжительностью терапии, оцененной через 48 ± 8 и 96 ± 8 недель лечения.

Материалы и методы исследования

Данное исследование представляло собой неинтервенционное исследование, в рамках которого данные пациентов собирались ретроспективно посредством изучения первичной медицинской документации (медицинских карт) в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Пациенты получали диагностические процедуры и антиретровирусную терапию в соответствии с решениями, принимаемыми лечащими врачами в рамках повседневной клинической практики. В рамках данного исследования не проводились какие-либо специальные лечебно-диагностические процедуры.

Клинико-демографические данные пациентов собирались только после подписания ими информированных согласий на участие. Исследовательские центры были инициированы после одобрения проведения исследования центральным Независимым комитетом по этике, а также комитетами по этике ЛПУ, на базе которых проходило исследование.

В исследование включались пациенты, у которых первая линия АРТ была начата в период с 1 февраля 2017 г. по 30 апреля 2017 г. (согласно версии Протокола от 24 мая 2019 г.) либо с 1 февраля 2017 г. по 30 июня 2017 г. (согласно версии Протокола от 2 июля 2020 г.). Пациенты включа-

ются в исследование, если третьим компонентом получаемой ими АРТ первой линии был ННИОТ или ИП/г в сочетании с двумя НИОТ. Также обязательным условием включения было наличие информации в медицинской документации о наблюдении пациента на протяжении до 96 недель с момента начала терапии. Другими критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; вирусная нагрузка более 1000 копий/мл на момент начала АРТ, подписанная форма информированного согласия.

Посредством ретроспективного изучения медицинских карт собирались следующие исходные (на момент начала АРТ) данные: возраст, пол, статус занятости, семейное положение, время, прошедшее с момента диагностирования ВИЧ-инфекции, путь заражения, стадия ВИЧ/СПИД по классификации ВОЗ, содержание вируса в крови, количество CD4+ Т-лимфоцитов, сопутствующие препараты, сопутствующие заболевания.

Временными точками для сбора данных были время до начала лечения (исходно), 48 ± 8 недель и 96 ± 8 недель после начала лечения.

Через 48 ± 8 недель и 96 ± 8 недель ретроспективного наблюдения после начала АРТ исследователи проводили оценку, продолжал ли пациент получать курс АРТ без изменения компонентов схемы, то есть был ли отменен или изменен назначенный исходно ННИОТ и/или ИП/г. Если изменение компонента схемы имело место, то собиралась информация, через какое время после начала АРТ это происходило.

Для анализа собранных данных применялись методы описательной статистики с формированием стандартных таблиц, а также кривых Каплана — Майера. В связи с тем, что для контрольных временных точек 48 и 96 недель было допустимо «окно» в виде ± 8 недель, финальные статистические данные представлены после проведения анализа чувствительности с оценкой до 56 и 104 недель. Для оценки взаимосвязи между характеристиками пациентов и изменением терапии до 48-й и 96-й недели применялся метод логистической регрессии для выявления потенциальных факторов риска среди клинико-демографических характеристик пациентов.

Данное исследование не предусматривало формальной проверки гипотез. Согласно опубликованным на момент начала исследования данным, показатель прогнозируемой доли пациентов, которые продолжали получать АРТ первой линии через 48 недель, составлял около 70%. [3] Планировалось включить в исследование от 500 до 1000 пациентов. При этом оценка погрешности (половина ширины 95% доверительного интервала Вальда для доли) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для доли пациентов составляли 8,0% ($\pm 4,0\%$), 66,0% (нижняя

граница) и 74,0% (верхняя граница) для выборки из 500 пациентов, а также 5,7% ($\pm 2,8\%$), 67,2% (нижняя граница) и 72,8% (верхняя граница) для выборки из 1000 пациентов соответственно.

Результаты исследования

Набор пациентов проходил с ноября 2019 г. по апрель 2021 г. в исследовательских центрах на базе специализированных ЛПУ по лечению ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге, Иркутске, Москве, Самаре, Перми. В связи с тем, что проведение исследования совпало по времени с пандемией COVID-19, набор пациентов проходил значительно медленнее, чем ожидалось в начале исследовательского проекта.

В итоге в исследование было включено 536 пациентов. Большинство из них были мужчины (59,5%), моложе 40 лет (63,1%), работающие (66,2%), без алкогольной и/или наркотической зависимости (84,1%), со стадией ВИЧ IV по ВОЗ (87,3%). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были болезни печени (38,6%) и вирусный гепатит (48,7%). Подробно клинико-демографические характеристики популяции исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов на момент начала АРТ

Клинико-демографическая характеристика	N = 536 (100%)
<i>Пол</i>	
Мужской	319 (59,5%)
Женский	217 (40,5%)
<i>Возраст, лет</i>	
< 40	338 (63,1%)
40 – 60	187 (34,9%)
> 60	11 (2,1%)
<i>Статус занятости</i>	
Работающий	355 (66,2%)
Безработный	130 (24,3%)
Студент	3 (0,6%)
Пенсионер	14 (2,6%)
Нет данных	34 (6,3%)
<i>Семейное положение</i>	
Состоит в браке	188 (35,1%)
Холост	261 (48,7%)
Разведен	35 (6,5%)
Нет данных	52 (9,7%)
<i>Зависимость</i>	
Нет	451 (84,1%)

Продолжение таблицы 1

Клинико-демографическая характеристика	N = 536 (100%)
Алкогольная	17 (3,2%)
Наркотическая	55 (10,3%)
Алкогольная и наркотическая	3 (0,6%)
Нет данных	10 (1,9%)
<i>Время с момента диагностирования ВИЧ, лет</i>	
0 – 0,5	159 (29,7%)
0,5 – 1	43 (8,0%)
1 – 2	32 (6,0%)
2 – 3	36 (6,7%)
3 – 5	73 (13,6%)
> 5	193 (36,0%)
<i>Путь заражения</i>	
Гетеросексуальный контакт	300 (56,0%)
Гомосексуальный контакт (МПСМ)	38 (7,1%)
Внутривенное введение наркотиков	172 (32,1%)
Нет данных	26 (4,9%)
<i>Стадия ВИЧ по классификации ВОЗ</i>	
I	0 (0,0%)
II	10 (1,9%)
III	57 (10,6%)
IV	468 (87,3%)
V	1 (0,2%)
<i>Содержание вируса в крови, копий/мл</i>	
< 50 000	215 (40,1%)
50 000 – 100 000	84 (15,7%)
> 100 000	222 (41,4%)
Нет данных	15 (2,8%)
<i>Количество CD4+T-лимфоцитов, клеток/мкл</i>	
< 50	63 (11,8%)
50 – 100	44 (8,2%)
101 – 200	98 (18,3%)
201 – 350	174 (32,5%)
> 350	157 (29,3%)
<i>Сопутствующие лекарственные препараты</i>	
0	200 (37,3%)
1 – 2	138 (25,7%)
3 – 5	125 (23,3%)
> 5	39 (7,3%)
Нет данных	34 (6,3%)
<i>Антиретровирусная терапия</i>	
ННИОТ в сочетании с 2 НИОТ	387 (72,2%)
уИП в сочетании с 2 НИОТ	149 (27,8%)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Сердечно-сосудистые заболевания	48 (9,0%)
Сахарный диабет	10 (1,9%)
Хроническая болезнь почек	34 (6,3%)

Окончание таблицы 1

Клинико-демографическая характеристика	N = 536 (100%)
Заболевание печени	207 (38,6%)
Вирусный гепатит	261 (48,7%)
Заболевание легких	88 (16,4%)
Туберкулез	58 (10,8%)
Заболевание ЦНС	79 (14,7%)
Психическое расстройство	32 (6,0%)

Из 536 пациентов 387 (72,2%) получали АРТ первой линии по схеме ННИОТ + 2НИОТ (эфавиренз + 2НИОТ – 343, неврирапин + 2НИОТ – 41, рилпивирин + 2НИОТ – 2, этравирин + 2НИОТ – 1), а 149 (27,8%) – по схеме ИП/г + 2НИОТ (лопинавир/г + 2НИОТ – 96, атазанавир/г + 2НИОТ – 42, саквинавир/г + 2НИОТ – 6, дарунавир/г + 2НИОТ – 5).

По результатам финального анализа, доля пациентов без изменения схемы терапии (отмены или замены ННИОТ и/или ИП/г) составила около 76% и 60% через 48 и 96 недель от начала первой линии АРТ соответственно. При этом средняя продолжительность лечения без отмены или замены ННИОТ и/или ИП/г составила около 47 и 79 недель с оценкой через 48 и 96 недель соответственно. Более подробно результаты по продолжительности первой линии АРТ представлены в таблицах 2 и 3. Также на рисунках 1 и 2 в виде

кривых Каплана – Майера графически представлена вероятность изменения компонентов терапии в зависимости от времени. В ходе оценки взаимосвязи между исходными клинико-демографическими характеристиками пациентов и изменением терапии через 48 и 96 недель не было выявлено такой статистически достоверной ассоциации, кроме изменения терапии через 96 недель и возраста старше 40 лет (ОШ = 1,391, ДИ95% 1,005 – 1,925). Результаты анализа представлены в таблице 4.

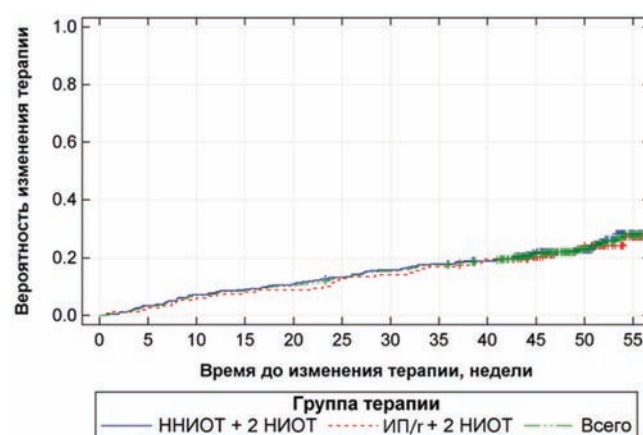


Рис. 1. Длительность лечения до изменения компонента из группы ННИОТ или ИП через 48±8 недель после начала АРТ (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 56 недель)

Таблица 2

Доля пациентов, продолживших получение АРТ первой линии без изменения компонента из группы ННИОТ или ИП через 48±8 и 96±8 недель после начала терапии (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 56 и 104 недель)

Показатель	Доля пациентов через 48±8 недель			Доля пациентов через 96±8 недель		
	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536
Число пациентов, n (%)	293 (75,9%)	113 (76,4%)	406 (76,0%)	236 (61,0%)	87 (58,4%)	323 (60,3%)

Таблица 3

Длительность лечения без изменения компонента из группы ННИОТ или ИП/г через 48±8 и 96±8 недель после начала курса АРТ (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 56 и 104 недель)

Показатель	Длительность первой линии АРТ через 48±8 недель			Длительность первой линии АРТ через 96±8 недель		
	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536	ННИОТ + 2 НИОТ N = 387	ИП/г + 2 НИОТ N = 149	Всего N = 536
n 1 / n 2	93 / 293	35 / 113	128 / 406	151 / 236	62 / 87	213 / 323
Среднее (СО)	46,0 (15,0)	47,2 (14,7)	46,8 (15,1)	78,9 (34,2)	75,7 (31,2)	78,8 (33,8)

n 1 – пациенты с изменением препарата из группы ННИОТ или ИП в течение времени до 56 недель
n 2 – пациенты без изменения препарата из группы ННИОТ или ИП в течение времени до 56 недель.

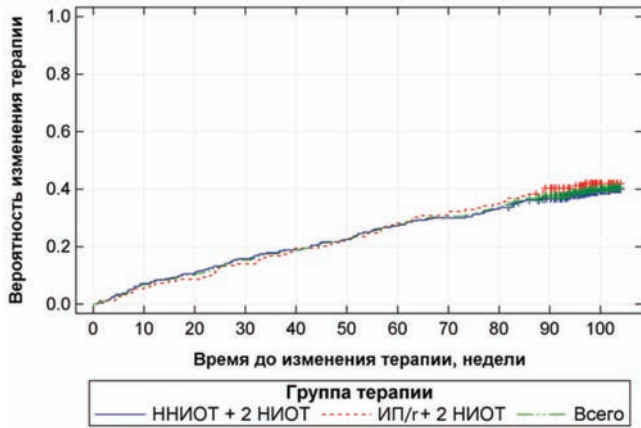


Рис. 2. Длительность терапии до изменения компонента из группы ННИОТ или ИП через 96±8 недель после начала АРТ (представлены данные с максимальным временем наблюдения до 104 недель)

Обсуждение

В связи с хроническим характером ВИЧ-инфекции и необходимостью многолетнего приема антиретровирусных препаратов вопрос о продолжительности терапии представляется нам очень важным. На долгосрочную приверженность тому или иному виду лечения могут влиять показатели эффективности, профиля безопасности и переносимости, а также удобства и простоты применения лекарственных препаратов.

В настоящее время в литературе доступны публикации научных работ, в которых оценивалась продолжительность АРТ в первой и более поздних линиях лечения, а также делались попытки определить факторы, ассоциированные с отменой или изменением лечения, как среди клиничко-демографических характеристик пациентов, так и среди

Таблица 4

Взаимосвязь между исходными характеристиками пациентов и изменением терапии через 48±8 и 96±8 недель первой линии АРТ

Показатель	Референсный показатель	Оценка на 48±8 неделе АРТ		Оценка на 96±8 неделе АРТ	
		ОШ	95% ДИ для ОШ	ОШ	95% ДИ для ОШ
Пол	Мужской	1,359	0,915 – 2,019	1,164	0,820 – 1,653
Возраст, лет	< 40	1,377	0,960 – 1,977	1,391	1,005 – 1,925
Статус занятости	Работающий	0,978	0,712 – 1,344	0,947	0,715 – 1,254
Семейное положение	Состоит в браке	0,843	0,595 – 1,194	0,954	0,704 – 1,291
Зависимость	Нет	1,064	0,795 – 1,425	0,949	0,728 – 1,238
Время с момента диагностирования ВИЧ, лет	0 – 0,5	0,964	0,880 – 1,057	0,969	0,894 – 1,050
Путь заражения	Гетеросексуальный контакт	0,947	0,764 – 1,175	0,995	0,823 – 1,203
Стадия ВИЧ	I	0,980	0,604 – 1,592	0,719	0,471 – 1,096
Содержание вируса в крови, копий/мл	< 50 000	1,047	0,843 – 1,300	1,133	0,936 – 1,371
Кол-во CD4 + Т-лимфоцитов, клеток/мкл	< 50	0,937	0,808 – 1,087	0,972	0,851 – 1,109
Сопутствующие препараты	0	1,179	0,961 – 1,445	1,033	0,862 – 1,238
Антиретровирусная терапия	ННИОТ в сочетании с 2 НИОТ	0,958	0,617 – 1,488	1,139	0,777 – 1,671
Заболевание сердечно-сосудистой системы	Нет	1,577	0,836 – 2,977	1,515	0,837 – 2,745
Сахарный диабет	Нет	0,330	0,041 – 2,629	0,620	0,159 – 2,424
Хроническая болезнь почек	Нет	0,630	0,255 – 1,556	1,498	0,747 – 3,002
Заболевание печени	Нет	0,977	0,653 – 1,462	0,931	0,653 – 1,327
Вирусный гепатит	Нет	1,083	0,732 – 1,604	0,907	0,642 – 1,281
Заболевание легких	Нет	1,159	0,692 – 1,943	1,132	0,713 – 1,796
Туберкулез	Нет	1,453	0,800 – 2,639	1,529	0,885 – 2,641
Заболевание ЦНС	Нет	0,670	0,367 – 1,220	0,772	0,469 – 1,268
Психическое расстройство	Нет	0,541	0,204 – 1,435	1,144	0,556 – 2,352

применяемых схем лечения. Обзор ряда публикаций по данной проблеме представлен ниже.

В испанском ретроспективном исследовании оценивалась продолжительность первой линии АРТ у 600 пациентов, из которых 65% получали лечение по схеме ННИОТ + 2НИОТ, а 35% – по схеме ИП/г + 2НИОТ. Медиана продолжительности терапии составила 31 месяц, а частота изменения терапии через 1 год от её начала – 28,6%. Причинами изменения были непереносимость лечения (20,5%), потеря пациента из-под наблюдения (8,3%) и вирусологическая неудача (5,3%). Также авторы показали, что применение ННИОТ ассоциировалось с большей продолжительностью лечения, чем применение ИП (43 месяца по сравнению с 21 месяцем; $P = 0,001$) [3].

В другом исследовании ретроспективно изучались данные 770 пациентов, которые получали АРТ первой линии. Продолжительность измерялась от начала терапии до изменения схемы лечения, отмены, смерти или до 24 месяцев наблюдения. Среднее время до изменения терапии (СО) составило 10,93 (7,4) месяца. Причинами изменения терапии были токсичность (41,3%), развитие туберкулеза (30,7%), неэффективность (19,6%) и другие причины (8,4%). С более высоким риском смены терапии ассоциировались наличие симптомов туберкулеза и терапия зидовудином (по сравнению со ставудином), а такие характеристики, как проживание в городской среде, стадия 2 по ВОЗ (по сравнению со стадией 1), исходное число CD4 клеток ≥ 301 (по сравнению с числом ≤ 200), ассоциировались с более низким риском смены терапии [4].

Первичной задачей в ретроспективном исследовании с участием 174 пациентов, которые получали первую линию АРТ в виде EFV + 2НИОТ, было определение продолжительности лечения от момента назначения до момента изменения схемы терапии. Время наблюдения составило до 2 лет. Причинами изменения терапии, которые учитывались в исследовании, были неэффективность лечения, непереносимые побочные эффекты, межлекарственное взаимодействие, неприверженность лечению более 60 дней, потеря пациента из-под наблюдения. Продолжительность первой линии АРТ в течение 2 лет наблюдения составила 72%. 17 пациентов прекратили прием терапии по схеме EFV + 2НИОТ по причине побочных эффектов, 8 пациентов – по причине неэффективности, 24 пациента – по другим причинам (ко-инфекция с вирусным гепатитом/туберкулезом, неудобство приёма, потеря из-под наблюдения) [5].

В ретроспективном исследовании, проведенном на Тайване, были проанализированы данные 232 пациентов, которые получали первую линию АРТ в режиме 1 таблетки. Продолжительность лечения определялась от начала лечения до отмены/

изменения лечения. Медиана наблюдения составила 73,9 недель (IQR 48,0 – 101,6). Частота прекращения/изменения терапии по схемам по причине неэффективности или побочных эффектов выглядела следующим образом: EFV/FTC/TDF – 22,9% (16/70) и 50,0% (35/70), FTC/RPV/TDF – 24,1% (13/54) и 10% (7/54), ABC/DTG/ЗТС – 24,2% (24/99) и 14,1% (14/99) соответственно. По данным этого исследования, с отменой/изменением терапии ассоциировались возраст ≤ 30 лет и лечение по схеме EFV/FTC/TDF [6]. Эти наблюдения отличаются от результатов нашего исследования, что говорит о необходимости дальнейших исследований в области продолжительности АРТ.

В другом испанском ретроспективном когортном исследовании оценивалась продолжительность двухкомпонентной АРТ: ИИ + НИОТ или ННИОТ ($n = 29$), ИП/г + НИОТ или ННИОТ ($n = 15$), ИИ + ИП/г ($n = 7$). На протяжении 48 недель на исходной терапии оставались 76,4% (39/51) пациентов, среднее время терапии без изменений (СО) составило 40,5 ($\pm 14,8$) недель. Причинами её изменения/прекращения были неэффективность ($n = 1$), необходимость упрощения схемы лечения ($n = 3$), отказ от терапии ($n = 2$), межлекарственное взаимодействие ($n = 2$), почечная недостаточность ($n = 1$), смерть ($n = 1$), потеря из-под наблюдения ($n = 2$) [7].

В ретроспективном регистровом исследовании изучалась продолжительность терапии долутегавиром в составе двухкомпонентной схемы ($n = 257$), а также TAF/FTC + DTG ($n = 118$), TDF/FTC + DTG ($n = 166$), ЗТС/ABC/DTG ($n = 422$). Включались пациенты, которые получали ранее лечение по другим схемам, а также пациенты, которым лечение на основе долутегавира было назначено в первой линии. Общая частота прерывания терапии составила 7,8%, 8,4%, 6,5%, 9,1% и 10,8% с 1-го по 5-й год наблюдения соответственно. Прерывание терапии долутегавиром по причине нежелательных явлений было максимальным (56,0%) на 1-м году и минимальным (15,8%) на 5-м году наблюдения ($p < 0,0001$). Прерывание терапии по причине необходимости упрощения схемы АРТ было относительно стабильным на протяжении с 1-го по 5-й год. Всего 0,8% ($n = 8$) пациентов прекратили лечение долутегавиром по причине неэффективности. Факторами риска прерывания приема долутегавира по причине нежелательных явлений были возраст ≥ 50 лет, низкий расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации, а также назначение схемы с DTG в первой линии АРТ (при анализе прерывания терапии по причине нежелательных явлений). При этом более высокий показатель индекса массы тела ассоциировался с меньшим риском прерывания терапии по причине нежелательных явлений [8].

В исследовании I. Lumu et al. изучалась продолжительность терапии во второй линии АРТ у пациентов, которые получали лечение минимум 6 месяцев. Продолжительность терапии определялась как время на второй линии АРТ до рецидива (вирусная нагрузка ≥ 200 копий на мл) с момента достижения вирусной супрессии. В анализ вошли 1101 пациент, которые были включены на протяжении 2007 – 2017 гг. Продолжительность терапии составила 62%, в то время как у 32,2% пациентов был рецидив, 1,5% были выведены из исследования, 2,1% были потеряны для наблюдения и 2,2% умерли до развития рецидива. Медиана выживаемости без рецидива составила 8,7 лет. Возраст 18 – 24 года, вирусная нагрузка 100 000 копий/мл и более перед началом 2-й линии терапии, а также схема ATV/r ассоциировались с увеличением риска рецидива [9].

В нашем исследовании ретроспективно изучалась продолжительность первой линии АРТ в реальной клинической практике в Российской Федерации на базе 5 специализированных ЛПУ. Данные собирались у пациентов, которые наблюдались минимум 2 года (96 недель). В связи с тем, что проведение исследования совпало с пандемией COVID-19, набор пациентов был серьезно затруднен. Всего было включено 536 пациентов, что укладывалось в запланированную выборку. Полученные данные в целом соответствуют опубликованным в научной литературе данным: доля пациентов без изменения терапии составила около 76% и 60%, а средняя продолжительность терапии без изменений была около 47 месяцев и 79 месяцев через 1 год и через 2 года наблюдения соответственно. Показатели продолжительности для схем ННИОТ + 2НИОТ и ИП/r + 2НИОТ не различались. Среди клинико-демографических характеристик возрастом старше 40 лет достоверно ассоциировался с изменениями терапии через 96 недель наблюдения (ОШ = 1,391, ДИ95% 1,005 – 1,925).

К ограничениям исследования следует отнести то, что по организационным причинам не было возможности включить в дизайн исследования количественную оценку причин изменения/отмены АРТ (таких как непереносимость лечения, вирусологическая неудача, потеря пациента из-под наблюдения, необходимость упрощения схемы).

Заключение

Показатели продолжительности АРТ первой линии в условиях реальной клинической практики соответствуют опубликованным международным данным. Продолжительность терапии как интегральная характеристика эффективности, переносимости и удобства лечения хронического заболевания, а также прогностические факторы

отмены/изменения терапии требуют дальнейшего изучения в рамках проспективных исследований.

Финансирование

Спонсором представленного исследования было ООО «МСД Фармасьютикалс», дочерняя компания корпорации Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>
2. Michaels S.H., Clark R., Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 1998 339:6 (405-406). <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390612>
3. De La Torre-Lima J. et al. Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clinical Trials* 2014 15:1 (27-35) <https://doi.org/10.1310/hct1501-27>
4. Alema N.M. et al. Magnitude and predictors of first-line antiretroviral therapy regimen change among HIV infected adults: A retrospective cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery* 81 (2022) 104303. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104303>
5. Fahrni M.L. et al. Clinical predictors of efavirenz-based regimen treatment durability: A two-year case-control study of antiretroviral-naïve patients. *Journal of Infection and Public Health* 16 (2023) 96 – 103 <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.001>
6. Chang H.-M. et al. Durability of single tablet regimen for patients with HIV infection in Southern Taiwan: data from a real-world setting. Chang et al. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:2. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06919-6>
7. Perez-Cordon L. et al. Durability of oral dual antiretroviral therapy in HIV patients. *Eur J Hosp Pharm* 2022;29(Suppl 1): A1 – A218; 4CPS-164. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2022-eahp.400>
8. Taramasso L. et al. Durability of Dolutegravir-Based Regimens: A 5-Year Prospective Observational Study. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, Volume 35, Number 9, 2021; 342-353. <https://doi.org/10.1089/apc.2021.0089>
9. Lumu I., Musaazi J., Castelnovo B. Durability of second-line anti-retroviral therapy in a resource-limited setting: an 11-year analytical cohort. *AIDS* 2022, 36:1791 – 1800. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000003340>
10. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы №6 (приложение) / 2017.
11. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. World Health Organization 2016.
12. Sizova N. et al. Durability of first-line antiretroviral treatment in Russia: retrospective study. *Journal of the International AIDS Society* 2022, 25(S6): e26009. Abstract P100. <https://doi.org/10.1002/jia2.26009>

References

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g..pdf>

2. Michaels S.H., Clark R., Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 1998 339:6 (405-406). <https://doi.org/10.1056/NEJM199808063390612>
3. De La Torre-Lima J. et al. Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clinical Trials* 2014 15:1 (27-35) <https://doi.org/10.1310/hct1501-27>
4. Alema N.M. et al. Magnitude and predictors of first-line antiretroviral therapy regimen change among HIV infected adults: A retrospective cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery* 81 (2022) 104303. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104303>
5. Fahrni M.L. et al. Clinical predictors of efavirenz-based regimen treatment durability: A two-year case-control study of antiretroviral-naïve patients. *Journal of Infection and Public Health* 16 (2023) 96–103 <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.001>
6. Chang H.-M. et al. Durability of single tablet regimen for patients with HIV infection in Southern Taiwan: data from a real-world setting. Chang et al. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:2. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06919-6>
7. Perez-Cordon L. et al. Durability of oral dual antiretroviral therapy in HIV patients. *Eur J Hosp Pharm* 2022;29(Suppl 1): A1 – A218; 4CPS-164. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2022-eahp.400>
8. Taramasso L. et al. Durability of Dolutegravir-Based Regimens: A 5-Year Prospective Observational Study. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, Volume 35, Number 9, 2021; 342-353. <https://doi.org/10.1089/apc.2021.0089>
9. Lumu I., Musaaazi J., Castelnuovo B. Durability of second-line anti-retroviral therapy in a resource-limited setting: an 11-year analytical cohort. *AIDS* 2022, 36:1791 – 1800. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000003340>
10. Nacional'nye rekomendacii po dispansernomu nablyudeniyu i lecheniyu bol'nyh VICH-infekciej. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy №6 (prilozhenie) / 2017.*
11. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. World Health Organization 2016.
12. Sizova N. et al. Durability of first-line antiretroviral treatment in Russia: retrospective study. *Journal of the International AIDS Society* 2022, 25(S6): e26009. Abstract P100. <https://doi.org/10.1002/jia2.26009>

Авторский коллектив:

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Плотникова Юлия Кимовна — главный врач Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(3952)48-62-28, e-mail: plot18@yandex.ru

Шимонова Татьяна Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач-эпидемиолог поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Инфекционной клинической больницы № 2, к.м.н.; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: tshimonova@yandex.ru

Чернова Оксана Эдуардовна — главный врач Самарского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н.; тел.: 8(846)374-31-74, e-mail: 23oks@mail.ru

Иванова Эльвира Сергеевна — заведующий отделом лечебной помощи Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(342)285-03-75, e-mail: aids_ivanova@mail.ru

Обижаева Елена Сергеевна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)246-70-91, e-mail: el.obizhaeva@yandex.ru

Ачикян Владимир Фердинандович — руководитель онкологического направления ООО «МСД Фармасьютикалс»; тел.: 8(495)916-71-00, e-mail: vladimir.achikyan@merck.com



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА

Т.Л. Каронова¹, И.Н. Корсаков¹, А.А. Михайлова¹, Д.И. Лагутина¹, А.Т. Черникова¹, М.А. Вашукова^{1,2}, М.В. Смольникова¹, Д.А. Гусев^{1,2}, А.О. Конради¹, Е.В. Шлякто¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

An artificial intelligence approach for prognosis of COVID-19 course in hospitalized patients

T.L. Karonova¹, I.N. Korsakov¹, A.A. Mikhailova¹, D.I. Lagutina¹, A.T. Chernikova¹, M.A. Vashukova^{1,2}, M.A. Smolnikova¹, D.A. Gusev^{1,2}, A.O. Konradi¹, E.V. Shlyakhto¹

¹ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: создать алгоритм и разработать калькулятор расчета риска летального исхода у больных COVID-19 со средней и тяжелой степенью, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материалы и методы: на основании данных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова в период с 05.2020 г. по 08.2021 г. (n=4071), создан калькулятор прогнозирования риска летального исхода с применением технологии машинного обучения.

Результаты: разработанный алгоритм, включающий 11 значимых признаков, был применен для расчета риска летального исхода в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в период с 05.09.2022 г. по 01.03.2023 г. Учитывая, что факторы «Мочевина» и «Общий белок» не входили в стандарт обследования госпитализированных больных, в качестве новых доступных для большинства инфекционных стационаров признаков с применением машинного обучения (n=2876) были выбраны факторы «Пол» и «ИМТ». Такая модификация позволила адаптировать настоящий алгоритм к применению в клинической практике, сохранив высокую чувствительность и специфичность модели.

Заключение: данный калькулятор позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать исход госпитализации, в том числе при различных штаммах вируса SARS-CoV-2. Применение такого алгоритма поддержки принятия клинических решений может рассматриваться как вспомогательный инструмент стратификации риска и дальнейшей корректной маршрутизации пациента в условиях избыточной нагрузки на систему здравоохранения.

Ключевые слова: COVID-19, машинное обучение, математическая модель, система поддержки принятия решений, SARS-CoV-2.

Abstract

Aim. To create algorithm and risk calculator for predicting the lethal outcome in patients with COVID-19.

Materials and methods. Based on machine learning approach mortality risk calculator was developed in Almazov National Medical Research Centre using data of the hospitalised patients with an established diagnosis of COVID-19 (n=4071).

Results. This mathematical model, which includes 11 significant features, has been proposed for estimation of fatal outcomes in the Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin. Some key features were not assessed in most hospitals according to accepted standards of care for COVID-19. So systematic analysis of factors affecting the course of disease in patients (n=2876) were conducted and «urea» and «total protein» were replaced with «sex» and «BMI». Modified algorithm demonstrated high sensitivity and specificity. **Conclusion.** This calculator is able to predict hospitalisation outcome with high accuracy in patients infected with different strains of SARS-CoV-2. This decision support system may be used for risk stratification and following correct patients routing.

Key words: COVID-19, machine learning, mathematical model, decision support system, SARS-CoV-2.

Введение

Пандемия COVID-19 стала значимым фактором, негативно влияющим на демографическую ситуацию в стране. С момента начала пандемии по настоящее время, согласно официальным данным, зарегистрировано более 22 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2 [1]. COVID-19 характеризовался не только быстрыми темпами распространения, но и высокой летальностью. Так, при оценке данных Росстата на начало пандемии, было выявлено, что избыточная смертность составила почти 15%, при этом доля смертности, связанной с COVID-19, была равна 2,7%. Несмотря на то, что показатель избыточной смертности к концу 2022 г. снизился в 5 раз, вопрос организации медицинской помощи для больных новой коронавирусной инфекцией остается актуальным [2, 3]. Внедрение медицинских изделий и технологий представляется как один из ключевых факторов устойчивости системы здравоохранения по данным Haldane V. et al., обобщивших опыт 28 стран в период пандемии COVID-19 в ранее опубликованном систематическом обзоре [4].

Важным примером технологий, в разработке которых применяются методы машинного обучения, являются прогностические шкалы и калькуляторы. С момента начала пандемии было разработано множество подобных инструментов, предназначенных для использования как пациентами, так и медицинскими работниками.

В условиях социальной изоляции, избытка противоречивой информации и низкой доступности медицинской помощи калькуляторы позволяли пациентам объективную оценку риска и последствий заражения новой коронавирусной инфекцией. Таким калькулятором стал Fight COVID MKE COVID Risk Assessment Calculator [5].

Помимо этого, можно найти ресурсы, которые не только содержат полезную и научно обоснованную информацию о профилактике COVID-19, но и наглядно показывают важность применения средств индивидуальной защиты во время пандемии для снижения темпов ее распространения. Например, демонстрация данных, полученных путем расчета вероятности заражения новых лиц при отказе от использования масок позволяет в наиболее доступной форме донести до пациентов важность их постоянного ношения в общественных местах в условиях пандемии [6].

Отдельно можно рассмотреть инструменты, разработанные для использования медицинскими работниками. Так, для оптимизации работы врачей первичного звена и определения вероятности ухудшения течения заболевания у амбулаторных пациентов была предложена модель и созданный на ее основе калькулятор расчета ри-

ска госпитализации больных COVID-19 (США). Jehi L. et al. выделили основные факторы риска, вносящие вклад в ухудшение течения заболевания, к которым относились пол, возраст, расовая и этническая принадлежность пациентов, а также коморбидность, факт курения и наличие симптомов, вызванных новой коронавирусной инфекцией [7]. Однако калькуляторы такого типа не позволяют оценить прогноз течения заболевания и риск летального исхода у больных со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19, что уменьшает возможность их использования в работе стационаров. В этой связи для снижения нагрузки на систему здравоохранения на стационарном уровне было предложено использование известных шкал, включая NEWS (National Early Warning Score) [8, 9] и NEWS2 (National Early Warning Score 2) [10] для оценки тяжести течения заболевания и оптимизации маршрутизации пациентов. Важно отметить, что данные шкалы не были разработаны для оценки состояния больных с новой коронавирусной инфекцией, а также не учитывали лабораторные показатели, отражающие как поражение органов и систем, так и развитие цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19.

Таким образом, отсутствие специализированных комплексных валидированных шкал для оценки тяжести течения COVID-19 послужило предпосылкой для создания алгоритма и калькулятора расчета риска летального исхода по результатам машинного обучения на основании данных больных COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) им. В.А. Алмазова.

Цель исследования – создать алгоритм и разработать калькулятор расчета риска летального исхода у больных COVID-19 со средней и тяжелой степенью, госпитализированных в инфекционный стационар.

Материалы и методы исследования

В первичный анализ были включены данные пациентов с подтвержденным методом RT-PCR диагнозом COVID-19, госпитализированных в НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 13 мая 2020 г. по конец августа 2021 г. ($n = 4071$). У всех пациентов было подписано информированное согласие на обработку персональных данных в рамках госпитализации. Все данные о пациентах хранились в соответствии с Федеральным законом «О персональных данных» и были автоматически извлечены из электронных медицинских карт.

Для создания алгоритма машинного обучения и расчета риска летального исхода оценивались значения клинико-лабораторных показателей,

полученные в течение первых 72 ч наблюдения за пациентами после поступления в инфекционный стационар. В качестве целевой переменной, которая использована при обучении модели, применено понятие «Исход заболевания». В разработанный алгоритм вошли 11 наиболее значимых признаков (рис. 1), отобранных посредством алгоритмов Boruta и Portable Instant Mining Platform (PIMP). Модель машинного обучения создана с использованием библиотеки PyCaret. С учетом проведенных тестов наиболее точным алгоритмом для задачи прогнозирования летального исхода при COVID-19 выбран Random Forest Classifier.

Подробная методология и результаты внутреннего тестирования алгоритма были изложены в ранее опубликованной работе [11].

Для разработки модифицированного алгоритма были повторно проанализированы данные 2876 пациентов НМИЦ им. В.А. Алмазова, включая больных Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Из включенных в исследование больных 1515 (52,4%) составляли женщины и 1375 (47,6%) мужчины. У 1407 (48,7%) человек анамнез был отягощен сердечно-сосудистыми заболеваниями. У 170 (5,9%) больных, вошедших в анализ, госпитализация завершилась летальным исходом. Лишь 124 человека до момента госпитализации были вакцинированы. Характеристика больных представлена в таблице.

В дальнейшем разработанный алгоритм и калькулятор были применены для расчета риска летального исхода в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина.

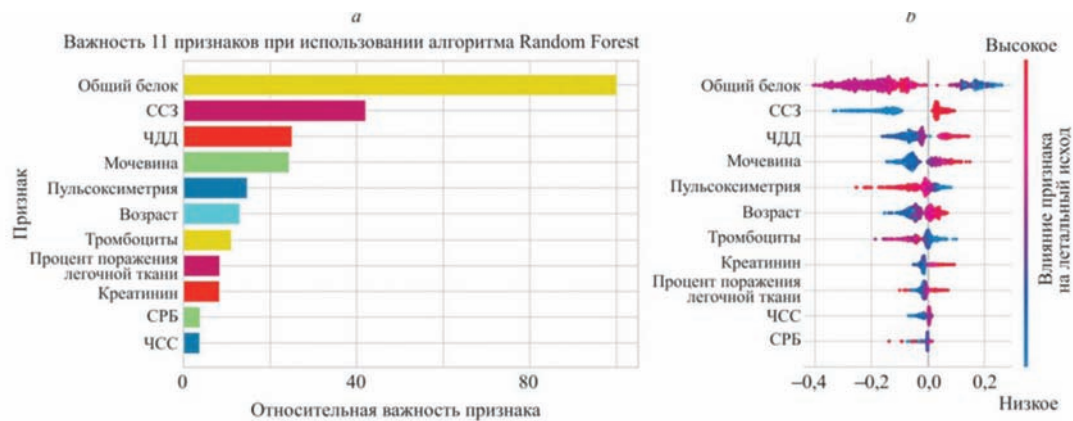


Рис. 1. Наиболее значимые признаки, вошедшие в алгоритм. Важность признаков (а), библиотека SHAP: влияние признаков на результат модели (б). ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧДД – частота дыхательных движений; СРБ – С-реактивный белок; ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица

Характеристика больных, включенных в разработанный алгоритм

Параметр	Медиана	25 перцентиль	75 перцентиль
Возраст, лет	63,0	53,0	72,0
ИМТ, кг/м ²	28,69	25,47	32,37
САД, мм рт. ст.	125,0	115,0	133,0
ДАД, мм рт. ст.	77,0	70,0	81,0
Пульсоксиметрия, %	97,0	96,0	98,0
Температура тела, °С	36,8	36,6	36,8
ЧДД, 1/мин	19,0	18,0	20,0
ЧСС, 1/мин	75,0	67,0	84,0
Тромбоциты, 10 ⁹ 1/л	189,0	146,25	248,0
Креатинин, мкмоль/л	82,84	69,0	100,0
Мочевина, ммоль/л	5,3	4,1	7,1425
Общий белок, г/л	68,74	68,74	68,75
СРБ, мг/л	73,67	38,13	73,67
Процент поражения легочной ткани, %	35,0	20,0	48,0

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок.

Результаты исследования

Для упрощения клинической интерпретации риска исхода была предложена категорийная модель: значение от 0 до 0,2 соответствует низкому риску, от 0,2 до 0,5 характеризует средний риск, а от 0,5 до 1,0 – высокий (рис. 2).

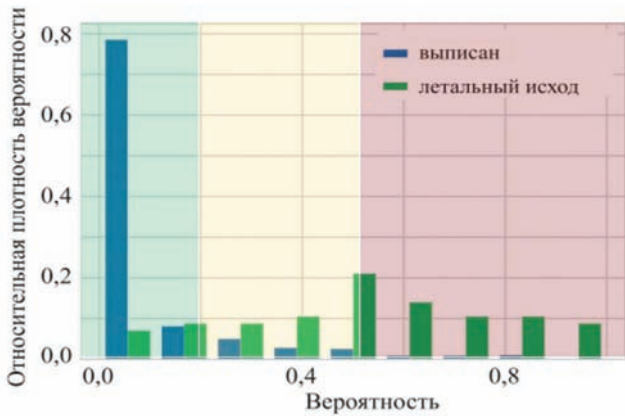


Рис. 2. Распределение вероятности летального исхода (нормированное)

Разработанный алгоритм показал высокую чувствительность (0,816) и специфичность (0,865), значения которых превосходили широко используемую шкалу оценки NEWS2. Пример внутреннего тестирования калькулятора на больных, проходивших лечение в НМИЦ им. В.А. Алмазова, с различными вариантами исходов приведен на рисунке 3.

Принимая во внимание известный вклад пола пациента и значения ИМТ в степени тяжести COVID-19 и риски развития летального исхода, данные показатели были выбраны в качестве новых факторов, доступных для большинства инфекционных стационаров. Внешнее тестирование адаптированной версии калькулятора выполнено в Клинической инфекционной больни-

це им. С.П. Боткина в период с 05.09.2022 г. по 01.03.2023 г. Необходимо отметить, что все госпитализированные в этот период больные имели COVID-19, вызванный омикрон-вариантами SARS-CoV-2, в то время как основная версия калькулятора создавалась на основании данных, полученных в НМИЦ им. В.А. Алмазова, когда основным являлся уханьский штамм SARS-CoV-2 [12].

Для анализа и отбора вводных данных был также применен алгоритм Борута [13]. Для каждого признака были оценены важность для прогнозирования течения заболевания (рис. 4а) и его влияние на тяжесть течения COVID-19 (рис. 4б).

На этапе обучения была использована библиотека PYCARET, которая позволила проверить эффективность применения сразу 15 алгоритмов на анализируемых данных.

Так же, как и в случае с исходной версией калькулятора, алгоритм Random Forest Classifier показал более высокие значения чувствительности (0,613) и специфичности (0,847) по сравнению с другими используемыми алгоритмами.

Обсуждение

Оценка степени тяжести состояния и исходов у больных COVID-19 остается до конца не решенной проблемой, что в ряде случаев может приводить к принятию неверных клинических решений, и диктует необходимость разработки и внедрения вспомогательных инструментов прогнозирования течения COVID-19.

В настоящей статье описан калькулятор, разработанный в период пандемии COVID-19 на большом массиве клиничко-лабораторно-инструментальных данных пациентов (n = 4071), госпитализированных в НМИЦ им. В.А. Алмазова. Особенностью данного калькулятора является комплексная оценка факторов, влияющих на исход заболевания, что обеспечивает высокую чувствительность и специфичность данной модели. В ходе

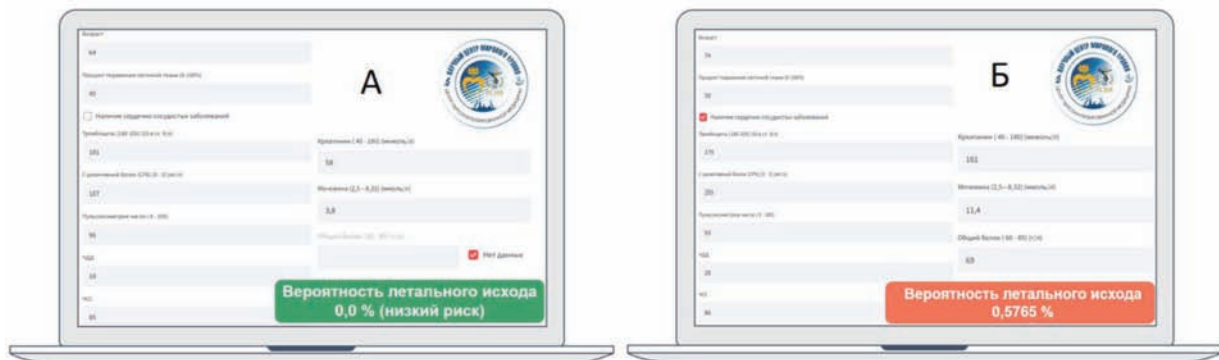


Рис. 3. Пример внутреннего тестирования калькулятора на больных, проходивших лечение в НМИЦ им. В.А. Алмазова: А – пациент с низким риском летального исхода (0,0%), проходивший лечение в инфекционном отделении, выписан на амбулаторный этап; Б – пациент с высоким риском летального исхода (0, 5765%), проходивший лечение в условиях ОРИТ, выписан на амбулаторный этап

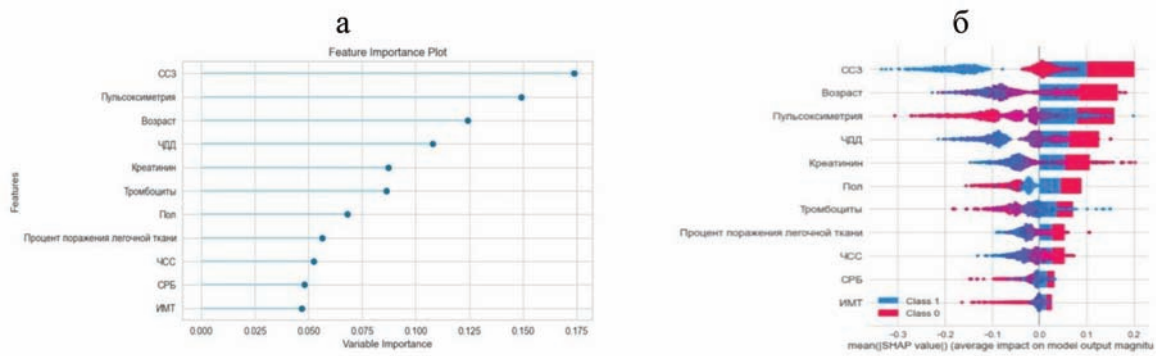


Рис. 4. Оценка важности каждого признака для прогнозирования. Важность признаков (а) и влияние признаков на исход COVID-19 (б); ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЧДД — частота дыхательных движений; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела

анализа при помощи искусственного интеллекта были отобраны 11 наиболее значимых факторов по мнению алгоритма, влияющих на выживаемость пациентов. При внешней валидации оказалось, что некоторые параметры, выбранные алгоритмом, не входят в стандарт обследования госпитализированных больных, в связи с чем алгоритм был адаптирован, и в качестве новых доступных для большинства инфекционных стационаров факторов были предложены такие параметры, как «Пол» и «ИМТ». Такая модификация позволила адаптировать настоящий алгоритм к применению в клинической практике, сохранив высокую чувствительность и специфичность модели.

Говоря о доступных инструментах для прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19, важно отметить шкалу Quick COVID-19 Severity Index Score (q-COVID), разработанную в Великобритании [14]. Для расчета риска летального исхода в данный алгоритм были включены сопутствующие заболевания и степень их компенсации, иммуносупрессивная терапия в анамнезе, а также ряд социальных факторов. Данный калькулятор позволяет строить прогноз в первые 24 ч заболевания и по эффективности сопоставим со шкалой NEWS2. Чувствительность при определении необходимости перевода на отделение интенсивной терапии составила 78,1% и 75,9%, специфичность 56,3% и 61,8% для шкал NEWS2 и q-COVID соответственно ($p > 0,05$) [14]. Несмотря на высокую результативность шкалы q-COVID, необходимо учитывать, что для ее применения требуется подробный сбор данных анамнеза, что может ограничивать ее использование у некоторых групп населения, а также в условиях большой нагрузки на инфекционный стационар. Помимо этого, применение данной шкалы на популяции пациентов, отличной от британской, может показать меньшую чувствительность и специфичность. При сравнении данной шкалы с пред-

ложенным нами калькулятором следует отметить, что представленный в настоящей работе алгоритм может быть адаптирован для эффективного применения и построения прогноза даже в условиях недостатка анамнестических и клинико-лабораторных данных, а также был создан для применения в российской популяции.

В России также были разработаны и предложены к применению в клинической практике другие алгоритмы прогнозирования течения новой коронавирусной инфекции. Так, на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова была разработана шкала для оценки тяжести состояния при COVID-19 [15]. Для создания данной шкалы на основании данных литературы были отобраны лабораторные данные, охватывающие различные звенья патогенеза при инфицировании SARS-CoV-2, которые включали показатели системы гемостаза, клинического анализа крови, уровень СРБ, мочевины и общего белка. При тестировании модель показала высокую чувствительность и специфичность (более 90%), что свидетельствует о высокой точности оценки тяжести течения COVID-19. Однако описанный алгоритм имеет ряд ограничений: не учитывает возраст пациента, степень дыхательной недостаточности, а также наличие сопутствующих заболеваний, которые могут негативно влиять на исходы заболевания [15]. Европейская ассоциация терапевтов предложила свою версию калькулятора прогноза исходов COVID-19, которая была разработана на основании данных регистров «Актив-1» и «Актив-2». В качестве ограничений данной модели авторы выделили отсутствие внешней валидации, а также учета нелинейных взаимодействий между факторами, включенными в калькулятор [16].

Говоря об описанном в данной публикации калькуляторе расчете риска летального исхода у больных COVID-19, к его основным ограниче-

ниям можно отнести отсутствие включения в выборку амбулаторных пациентов с легкой степенью тяжести, небольшое число пациентов молодого возраста, что не позволяет рекомендовать его использование в амбулаторной практике. С целью усовершенствования необходимо проведение дальнейших исследований с расширением базы данных пациентов.

Заключение

Калькулятор, описанный в настоящей работе, позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать исход госпитализации, в том числе на различных штаммах вируса. Применение настоящего алгоритма поддержки принятия клинических решений может рассматриваться как дополнительный инструмент стратификации риска и дальнейшей корректной маршрутизации пациента в условиях избыточной нагрузки на систему здравоохранения.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022 г.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Стопкоронавирус: Официальная информация о коронавирусе в России: [Электронный ресурс]. URL: <https://stopkoronavirus.rf/information>. (Дата обращения: 26.04.2023).
2. Смирнов, А.Ю. Анализ смертности от коронавирусной инфекции в России / А.Ю. Смирнов // Народонаселение. — 2021 — Т. 24, № 2 — С. 76–86.
3. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за апрель 2023 года: [Электронный ресурс] // Росстат. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_04-2023.html. (Дата обращения: 26.04.2023).
4. Haldane V. et al. Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: lessons from 28 countries // *Nature Medicine*. — 2021. — Т. 27. — №. 6. — С. 964-980.
5. Parra P.N.B, Atanasov V.A., Meurer J., et al. Data and Methodology Documentation for a COVID-19 Risk Calculator: Mortality Rates and Loss of Life Expectancy. *SSRN*; 2021; doi: 10.2139/ssrn.3795802.
6. Michałowska J., Czernia D. Mask vs. No Mask Calculator [Электронный ресурс]// Omni Calculator. URL: <https://www.omnicalculator.com/health/mask-vs-no-mask>. (Дата обращения: 06.06. 2023).
7. Jehi L. et al. Development and validation of a model for individualized prediction of hospitalization risk in 4,536 patients with COVID-19 // *PloS one*. — 2020. — Т. 15. — №. 8. — С. e0237419.
8. Методические рекомендации ФАР «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», 2020.

10. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 2020. [Электронный ресурс]// World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. (Дата обращения: 06.06.2023)

11. Попова, К.Н. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты / К.Н. Попова [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2021. — Т. 18, № 1. — С. 7–16. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16

12. Корсаков, И.Н. Прогнозирование летального исхода у пациентов с установленным диагнозом COVID-19 / И.Н. Корсаков [и др.] // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. — 2022. — Т. 22, № 5. — С. 970–981. doi:10.17586/2226-1494-2022-22-5-970-981

13. Komissarov A. B. et al. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia // *Nature communications*. — 2021. — Т. 12. — №. 1. — С. 649.

14. Kurka M. B., Rudnicki W. R. Feature selection with the Boruta package // *Journal of statistical software*. — 2010. — Т. 36. — С. 1-13.

15. Veldhuis L. et al. Early warning scores to assess the probability of critical illness in patients with COVID-19 // *Emergency Medicine Journal*. — 2021. — Т. 38. — №. 12. — С. 901-905.

16. Bakin E. A. et al. A precise score for the regular monitoring of COVID-19 patients condition validated within the first two waves of the pandemic // *medRxiv*. — 2021. — С. 2021.02.09.21249859.

17. Калькулятор «Прогноз исходов острого периода COVID-19». Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» [Электронный ресурс]// Евразийская ассоциация терапевтов. — URL : <https://euat.ru/calc/calc2022>. (Дата обращения: 06.06.2023).

References

1. Stopkoronavirus: Oficial'naya informaciya o koronaviruse v Rossii: [Elektronnyj resurs]. URL: <https://stopkoronavirus.rf/information>. (Data obrashcheniya: 26.04.2023).
2. Smirnov A.YU. Analiz smertnosti ot koronavirusnoj infekcii v Rossii // *Narodonaselenie*. — 2021 — Т. 24 — № 2 — С. 76-86.
3. Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub'ektov Rossijskoj Federacii za aprel' 2023 goda: [Elektronnyj resurs] // Rosstat. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_04-2023.html. (Data obrashcheniya: 26.04.2023).
4. Haldane V. et al. Health systems resilience in managing the COVID-19 pandemic: lessons from 28 countries // *Nature Medicine*. — 2021. — Т. 27. — №. 6. — С. 964-980.
5. Parra P.N.B, Atanasov V.A., Meurer J., et al. Data and Methodology Documentation for a COVID-19 Risk Calculator: Mortality Rates and Loss of Life Expectancy. *SSRN*; 2021; doi: 10.2139/ssrn.3795802.
6. Michałowska J., Czernia D. Mask vs. No Mask Calculator [Электронный ресурс]// Omni Calculator. URL: <https://www.omnicalculator.com/health/mask-vs-no-mask>. (Дата обращения: 06.06. 2023).
7. Jehi L. et al. Development and validation of a model for individualized prediction of hospitalization risk in 4,536 patients with COVID-19 // *PloS one*. — 2020. — Т. 15. — №. 8. — С. e0237419.
8. Metodicheskie rekomendacii FAR «Anesteziologo-reanimacionnoe obespechenie pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19», 2020.

9. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 2020. [Электронный ресурс]// World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. (Дата обращения: 06.06.2023)
10. Popova K. N., Zhukov A. A., Zykina I. L., Troshchanskij D. V., Tyurin I. N., Prochenko D. N. SHkala NEWS2 v praktike raboty infekcionnogo gospiytalya dlya bol'nyh COVID-19. Vnedrenie i rezul'taty // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. — 2021. — Т. 18, No 1. — S. 7-16. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16
11. Korsakov I.N., Karonova T.L., Konradi A.O., Rubin A.D., Kurapeev D.I., Chernikova A.T., Mihajlova A.A., Shlyakhto E.V. Prognozirovanie letalnogo iskhoda u pacientov s ustanovlennym diagnozom COVID-19 // Nauchno-tekhnicheskij vestnik informacionnyh tekhnologij, mekhaniki i optiki. — 2022. — Т. 22, No 5. — S.970–981. doi:10.17586/2226-1494-2022-22-5-970-981
12. Komissarov A. B. et al. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia // Nature communications. — 2021. — Т. 12. — №. 1. — С. 649.
13. Kursa M. B., Rudnicki W. R. Feature selection with the Boruta package // Journal of statistical software. — 2010. — Т. 36. — С. 1-13.
14. Veldhuis L. et al. Early warning scores to assess the probability of critical illness in patients with COVID-19 // Emergency Medicine Journal. — 2021. — Т. 38. — №. 12. — С. 901-905.
15. Bakin E. A. et al. A precise score for the regular monitoring of COVID-19 patients condition validated within the first two waves of the pandemic // medRxiv. — 2021. — С. 2021.02.09.21249859.
16. Kal'kulyator «Prognoz iskhodov ostrogo perioda COVID-19». Rezul'taty mezhdunarodnogo registra «Analiz dinamiki komorbidnyh zabolevanij u pacientov, perenesshih inficirovanie SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)» [Elektronnyj resurs]// Evrazijskaya asociaciya terapevtov. URL: <https://euat.ru/calc/calc2022>. (Data obrashcheniya: 06.06.2023).

Авторский коллектив:

Каронова Татьяна Леонидовна — профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, заведующий НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Центра персонализированной медицины, главный научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: karonova@mail.ru

Корсаков Игорь Николаевич — специалист по информационному обеспечению Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.ф.м.н.; e-mail: korsakov_in@almazovcentre.ru

Михайлова Арина Алексеевна — ординатор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, младший научный сотрудник НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центра персонализированной медицины Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: armikhaylova@yandex.ru

Лагутина Дарья Ивановна — ординатор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, лаборант НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Центра персонализированной медицины Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru

Черникова Алёна Тимуровна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: arabicaa@gmail.com

Вашукова Мария Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, заместитель главного врача по развитию медицинской помощи Клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина, к.м.н., e-mail: mavashukova@yahoo.com

Смольникова Мария Васильевна — ординатор кафедры инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, e-mail: smolnikova-mariya@mail.ru

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Конради Александра Олеговна — заместитель генерального директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., академик РАН; e-mail: ao@almazovcenter.ru

Шлякхо Евгений Владимирович — генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., академик РАН; e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru



КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ГРИППОЗНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ «ФЛЮ-М» У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ ДО 9 ЛЕТ

А.М. Корольук^{1,2}, Л.А. Зазимко¹, В.Н. Краева¹, Ю.А. Коромзин¹, Э.А. Рузанова¹, А.А. Екимов¹, Н.Н. Савина¹, Е.В. Рыськова¹, В.П. Трухин¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов, Санкт-Петербург, Россия

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

Clinical trial of tolerability, safety, and immunogenicity of the Russian influenza inactivated split vaccine Flu-m in children from 6 months to 9 years of age

A.M. Korolyuk^{1,2}, L.A. Zazimko¹, V.N. Kraeva¹, Yu.A. Koromzin¹, E.A. Ruzanova¹, A.A. Ekimov¹, N.N. Savina¹, E.V. Ryskova¹, V.P. Trukhin¹

¹Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ваксигрип» для профилактики гриппа у детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет (фаза III).

Материалы и методы: в 2021 г. проведено клиническое исследование при иммунизации детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет вакциной «Флю-М» (производство СПбНИИВС, Россия) и вакциной «Ваксигрип» (производство «Санофи Пастер С.А.», Франция). После рандомизации в соотношении 1:1 одну группу детей прививали вакциной «Флю-М», другую — вакциной «Ваксигрип» и наблюдали в течение 180 ± 3 суток после вакцинации. На I этапе исследовали детей в возрасте от 3 до 9 лет, на II этапе — в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Переносимость и безопасность оценивали по частоте развития и степени тяжести нежелательных явлений, а также по результатам лабораторных исследований, оценки показателей жизненно важных функций и результатам физического обследования и неврологического осмотра. Критериями оценки иммунологической эффективности являлись средняя геометрическая титра антител, уровень сероконверсии, фактор сероконверсии, уровень серопротекции.

Результаты: показано, что обе вакцины («Флю-М» и «Ваксигрип») хорошо переносились детьми обеих возрастных групп. Нежелательных явлений сильной степени тяжести, а также серьезных нежелательных явлений в исследовании не было зарегистрировано. Критерии иммунологической эффективности были достигнуты для обеих вакцин по всем штаммам вируса гриппа у детей обеих возрастных категорий через 28 и 56 дней после вакцинации. В ходе наблюдения в течение 180 ± 3 суток после вакцинации случаев заболеваемости гриппом или острыми респираторными вирусными инфекциями не отмечалось.

Abstract

Purpose: To study the reactogenicity, safety and immunogenicity of the Russian vaccine Flu-M in comparison with Vaxigrip vaccine for influenza prevention in children aged from 6 months to 9 years (phase III).

Materials and Methods. In 2021, a clinical study was conducted in which children aged 6 months to 9 years were immunized with Flu-M vaccine (produced by SPbSRIVS, Russia) and Vaxigrip vaccine (produced by Sanofi Pasteur S.A., France). After randomization one group of children was vaccinated with Flu-M, the other with Vaxigrip, and monitored for 180 ± 3 days after vaccination. Children vaccinated between 3 and 9 years of age were studied in phase I, and between 6 months and 3 years of age in phase II. Tolerability and safety were assessed by the frequency and extent of adverse events, as well as by the assessment of vital signs and physical examination. Immunological efficacy assessment criteria were geometric mean antibody titer, seroconversion level, seroconversion factor, seroprotection level.

Results. Both vaccines (Flu-M and Vaxigrip) were shown to be well tolerated by children of both age groups. No serious adverse events or severe adverse events were reported in the study. Immunological efficacy criteria were achieved for both vaccines for all strains of influenza virus in children of both age groups at 28 and 56 days after vaccination. No cases of influenza or acute respiratory infections were seen at 180 ± 3 days postvaccination.

Conclusion. The results of the clinical study show that the Flu-M and Vaxigrip vaccines are comparable in both age groups of children. The trial is registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT 05470582).

Заключение: результаты клинического исследования свидетельствуют о сопоставимости вакцин «Флю-М» и «Ваксигрип» для детей обеих возрастных категорий. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT05470582).

Ключевые слова: безопасность, реактогенность, иммуногенность, вакцины «Флю-М» и «Ваксигрип», дети от 6 месяцев до 9 лет.

Key words: safety, reactogenicity, immunogenicity, Flu-M and Vaxigrip vaccines, children from 6 months to 9 years of age.

Введение

Одной из приоритетных задач здравоохранения является профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Во время ежегодных эпидемических подъемов грипп поражает до 10–15% населения Российской Федерации, а при интенсивных эпидемиях заболевают десятки миллионов человек [1]. По оценке экспертов, ежегодная заболеваемость гриппом может охватить до 20–30% детей, а при пандемии доля заболевших детей может достигать 50%. Для детей первых лет жизни характерен высокий риск осложнений при заболевании гриппом [2]. В условиях продолжающейся борьбы с циркуляцией коронавируса SARS-CoV-2 особо важной задачей здравоохранения является продолжение вакцинации детского населения против гриппа [3]. В соответствии с указаниями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мнением ведущих учёных России, приостановка плановой иммунизации против гриппа приведёт к увеличению числа лиц, восприимчивых к гриппу [2, 4, 5].

Согласно приказу Министерства здравоохранения России от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», вакцинопрофилактика гриппа проводится детям с 6 до 23 месяцев жизни, а также детям дошкольного и школьного возраста, что достоверно снижает частоту постгриппозных осложнений у детей раннего возраста [6].

Для профилактики гриппа у детей с 6-месячного возраста и старше используют гриппозные расщеплённые (сплит) вакцины. Наличие в сплит-вакцинах как наружных, так и внутренних белков вакцинных штаммов вируса гриппа способствует формированию более полноценного иммунитета, что позволяет обеспечить эффективную эпидемиологическую защиту населения в случае появления новых вариантов вируса гриппа [7, 8]. За счёт высокой очистки в них отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона. На момент данного исследования в Российской Федерации были

зарегистрированы зарубежные сплит-вакцины – «Ваксигрип» и «Флюарикс». В 2018 г. была зарегистрирована первая отечественная гриппозная инактивированная расщеплённая вакцина «Флю-М», разработанная Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток (СПбНИИВС). Клиническое исследование на взрослых от 18 до 60 лет показало, что данная вакцина характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью, сопоставимыми с вакциной «Ваксигрип» [9, 10]. Дополнительно было проведено клиническое исследование вакцины «Флю-М» на детях в возрасте 6–17 лет [11].

Материалы и методы исследования

Клиническое исследование с участием детей от 6 месяцев до 9 лет проведено в 2021 г. в соответствии с протоколом FLM-04-2020 в Санкт-Петербурге в 2 исследовательских центрах: Детской городской поликлинике № 45 Невского района и ООО «Энергия здоровья».

Дизайн исследования – двойное слепое сравнительное рандомизированное многоцентровое проспективное клиническое исследование, фаза III.

Исследуемый препарат: «Флю-М» (вакцина гриппозная инактивированная расщеплённая, без консерванта). МНН: вакцина для профилактики гриппа (инактивированная). Активные компоненты вакцины – культивированные на куриных эмбрионах расщеплённые вирусы гриппа, представленные гемагглютинидами штаммов типа А (H1N1 и H3N2) и типа В по $15 \pm 2,2$ мкг каждого штамма. Штаммовый состав вакцины обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ на текущий эпидемический сезон. Производитель: СПбНИИВС. Номер серии исследуемого препарата: 840720R, срок годности до 07.2021 г.

Препарат сравнения: «Ваксигрип» (инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа, без консерванта), аналогичная по МНН и составу исследуемому препарату «Флю-М». Производитель: «Санофи Пастер», Франция (Sanofi Pasteur S.A., France). Номер серии препарата срав-

нения: U3H901V, срок годности до 06.2021 г. Вакцина «Ваксигрип» разрешена в РФ для взрослых и детей с 6-месячного возраста [12].

До начала исследования было получено положительное заключение Совета по этике при МЗ РФ (выписка из протокола № 251 от 14 октября 2020 г.) и разрешение МЗ РФ на проведение клинического исследования № 617 от 6 ноября 2020 г., а также положительное заключение независимых этических комитетов исследовательских центров.

Данное клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования», а также «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 200н [13] и соответствующими руководствам ICH Good Clinical Practice (ICH E6 (R2) GCP).

Критерии включения в исследование для детей в возрасте от 3 до 9 лет: здоровые дети обоего пола; наличие письменного и датированного информированного согласия одного из родителей на участие в исследовании. Для включения детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, помимо указанных выше пунктов, требовалось, чтобы субъект исследования родился доношенным с оценкой по шкале Апгар 7–10 баллов.

Критерии включения для родителей: выполнение требований Протокола, заполнение дневника самонаблюдения, явка к врачу вместе с ребенком.

Основные критерии невключения в исследование: наличие в анамнезе перенесенного заболевания гриппом (в том числе у матери для детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет) или проведенная ранее вакцинация от гриппа в течение 6 месяцев до начала исследования; вакцинирование гриппозной вакциной беременной женщины в II–III триместре (для возрастной группы 6 месяцев – 3 года); вакцинация любой вакциной менее чем за 30 дней до участия в исследовании или запланированная вакцинация любой вакциной в течение 30 дней после вакцинации исследуемыми вакцинами; положительный анализ на SARS-CoV-2; серьезные поствакцинальные реакции или осложнения, развившиеся в течение 48 ч после вакцинации; аллергическая реакция на куриный белок в анамнезе и др. (всего 22 критерия исключения, касающихся в том числе состояния физического и психического здоровья родителей).

Были также предусмотрены критерии досрочного исключения добровольцев из исследования, в частности, срочная необходимость проведения процедур и/или дополнительной терапии, не раз-

решенной в рамках настоящего протокола, серьезные нежелательные явления и др. (всего 12 различных критериев).

Все случаи выбывания добровольцев документировались с указанием даты и причины досрочного выбывания субъекта из исследования. Если это происходило после введения добровольцу исследуемой вакцины, его данные, собранные до момента выбытия/исключения из исследования, учитывались при анализе безопасности и, если возможно, при анализе иммуногенности.

Клиническое исследование проводилось в 2 этапа (рис.). На I этапе дети в возрасте от 3 до 9 лет на момент первой вакцинации были рандомизированы в 2 группы:

– группа 1 – 264 ребенка, привитых вакциной «Флю-М» в/м в дозе 0,5 мл однократно/двукратно (в случае если ребенок вакцинировался впервые); закончили исследование 264 ребенка (планировалось не менее 251).

– группа 2 – 267 детей, привитых вакциной «Ваксигрип» в/м в дозе 0,5 мл однократно/двукратно (в случае если ребенок вакцинировался впервые); закончили исследование 267 детей (планировалось не менее 251).

Решение о переходе к II этапу было основано на анализе показателей переносимости и безопасности на I этапе спустя 7 суток после вакцинации детей в возрастной группе 3–9 лет.

Основным критерием для продолжения клинического исследования было различие в частоте нежелательных явлений (НЯ): верхняя граница двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) разности между частотой НЯ в группах «Флю-М» и «Ваксигрип» не должна была превышать границу в 25%. Аналогичный подход применялся к оценке показателей физикального осмотра, лабораторных анализов и неврологического статуса. Настоящие критерии были основаны на первичных точках оценки переносимости и безопасности с учетом дизайна исследования. По результатам промежуточного анализа все вышеуказанные критерии были соблюдены, что позволило продолжить исследование.

Дальнейшее исследование детей в возрасте от 3 до 9 лет было продолжено в полном объеме в соответствии с протоколом клинического исследования с визитами на 28-й, 56-й и 180-й дни наблюдения.

Дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет включительно (535 человек) на момент первой вакцинации были также рандомизированы в 2 группы: группа 1 – 266 детей, которые были привиты вакциной «Флю-М» в/м в дозе 0,25 мл (все дети вакцинировались дважды, с диапазоном в 28 дней между первой и повторной вакцинацией), закончили исследование 266 детей; группа 2 – 269 детей, которые

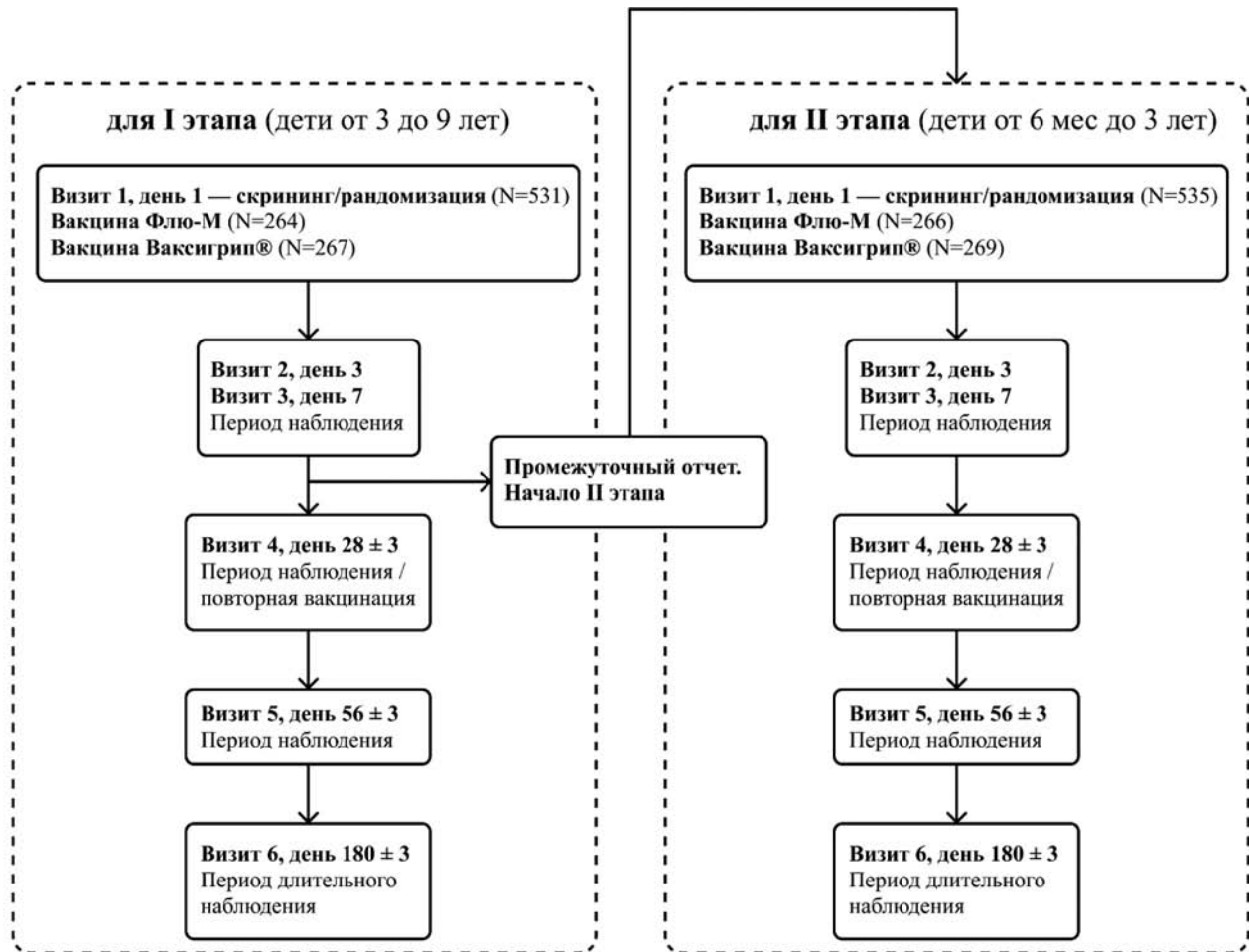


Рис. Графическая схема дизайна исследования

были привиты вакциной «Ваксигрип» по аналогичной схеме, закончили исследование 269 детей.

На каждом этапе исследования дети наблюдались 6 раз в течение 6 месяцев от момента первой вакцинации: на 1-е, 3-и, 7-е, 28-е, 56-е, 183-е сутки. Визиты родителей с детьми проводились в соответствии с протоколом клинического исследования.

Двойное (врач и субъект) заслепление групп исследования обеспечивалось за счет того, что вакцину вводил разослепленный сотрудник исследовательской команды, не являвшийся врачом-исследователем и не контактировавший до этого с детьми и их родителями. Маркировка исследуемых препаратов была подготовлена таким образом, чтобы по ней нельзя было идентифицировать вид препарата. Все методы оценки безопасности и эффективности в данном исследовании являлись надежными, стандартными и общепринятыми.

Оценка переносимости и безопасности проведена по следующим показателям:

— частота развития в течение исследования НЯ немедленного типа (аллергические реакции, возникающие в течение 2 ч после вакцинации), а так-

же местные и системные реакции, возникающие в течение 7 сут после вакцинации;

— другие нежелательные явления, возникающие с 8-х по 28-е сутки после вакцинации;

— частота развития серьезных НЯ (СНЯ) в течение исследования;

— случаи досрочного прекращения участия добровольцев в исследовании вследствие развития НЯ/СНЯ, связанных с применением препаратов исследования;

— результаты оценки показателей жизненно важных функций;

— результаты физикального обследования и неврологического осмотра.

Иммунологическая эффективность (иммуногенность) сравниваемых вакцин оценивалась по следующим показателям: средняя геометрическая титра антител (СГТА); уровень сероконверсии; фактор сероконверсии; уровень серопротекции; частота, тяжесть и длительность заболеваемости гриппом и ОРВИ в течение 6 месяцев после вакцинации. Титр антител против гемагглютининов соответствующих штаммов вирусов гриппа опре-

деляли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). При анализе использовали расчетные показатели средних геометрических титров антител (СГТА). С целью доказательства иммуногенности исследуемой вакцины рассчитаны 95% доверительные интервалы (ДИ) для показателей серопротекции и сероконверсии с условием, что нижняя граница указанного интервала для серопротекции должна быть $\geq 70\%$, для сероконверсии – $\geq 40\%$, для фактора сероконверсии $\geq 2,5$.

Уровень сероконверсии – доля субъектов с титром антител к гемагглютинуину вируса гриппа (ГА титром) до вакцинации $\leq 1:10$ и ГА титром после вакцинации $\geq 1:40$ или с ГА титром до вакцинации $> 1:10$ и минимум 4-кратным увеличением ГА титра после вакцинации в сравнении с исходным. Фактор сероконверсии выражается в кратности увеличения титра антител по сравнению с исходным уровнем. Уровень серопротекции – доля субъектов, у которых образовался защитный титр ГА (не менее 1:40) по сравнению с исходным уровнем.

В качестве комбинированного первичного параметра эффективности в настоящем исследовании выбраны критерии, рекомендованные Руководством FDA «Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines» [14]: верхняя граница двустороннего 95% ДИ не должна превышать 1,5 для отношения среднего геометрического титра антител (СГТА) вакцины сравнения («Ваксигрип») к СГТА исследуемой вакцины («Флю-М»); верхняя граница двустороннего 95% ДИ не должна превышать 10% для разницы между уровнем сероконверсии вакцины сравнения («Ваксигрип») минус уровень сероконверсии исследуемой вакцины («Флю-М»).

Статистический анализ проведен при помощи специализированного программного обеспечения SAS версии 9.3. Сопутствующие и перенесенные за-

болевания, а также НЯ были закодированы с использованием классификатора MedDRA в текущей на момент проведения анализа редакции (версия 24.1). Для кодирования предшествующей и сопутствующей терапии использовался классификатор АТХ.

Сравнение групп по частотным показателям проведено с помощью точного критерия Фишера либо критерия χ^2 . Для сравнения количественных показателей применялся t-критерий либо критерий Манна – Уитни (Уилкоксона – Манна – Уитни) в зависимости от характера распределения наблюдений по значениям показателей.

Для оценки динамики количественных результатов исследований внутри каждой группы в ходе исследования использовался дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA) или критерий Фридмана (в зависимости от характера распределения наблюдений по значениям показателей). При наличии статистической значимой динамики для попарного сравнения точек использовался парный t-критерий либо парный критерий Уилкоксона с поправкой Сидака на множественность сравнений.

Результаты исследования

В анализ безопасности I этапа КИ (дети от 3 до 9 лет) вошли данные 531 добровольца: 264 в группе «Флю-М» и 267 в группе «Ваксигрип» (табл. 1). В общей сложности на этом этапе было зарегистрировано 105 НЯ: в группе «Флю-М» – 61 НЯ, включая 2 эпизода инфекции у 55 (20,83%) детей, в группе сравнения «Ваксигрип» – 44 НЯ у 44 (16,48%) детей. Все зарегистрированные НЯ не были серьезными.

В анализ безопасности II этапа (дети от 6 мес. до 3 лет включительно) вошли данные 535 добровольцев: 266 в группе «Флю-М» и 269 в группе «Ваксигрип» (табл. 2).

Таблица 1

Перечень НЯ у детей в возрасте от 3 до 9 лет после вакцинации

Общие нарушения и реакции в месте введения	Количество субъектов (%)			Количество событий	p-value		
	«Ваксигрип» (N = 267)	«Флю-М» (N = 264)	Всего (N = 531)				
Любое	44 (16,48%)	44	55 (20,83%)	59	99 (18,64%)	103	0,221
Эритема в месте инъекции	27 (10,11%)	27	38 (14,39%)	38	65 (12,24%)	65	0,146
Боль в месте инъекции	17 (6,37%)	17	20 (7,58%)	20	37 (6,97%)	37	0,613
Отечность в месте инъекции	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	1	1 (0,19%)	1	0,497
<i>Инфекции и инвазии</i>							
Любое	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	2	1 (0,19%)	2	0,497
Ветряная оспа	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	1	1 (0,19%)	1	0,497
Ушная инфекция	0 (0,00%)	0	1 (0,38%)	1	1 (0,19%)	1	0,497

Данные представлены в виде X (%) Y, где X(%) – количество субъектов с хотя бы одним событием (процент по столбцу) и Y – количество событий. $\hat{}$ – точный критерий Фишера.

Таблица 2

Перечень НЯ у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет после вакцинации

Общие нарушения и реакции в месте введения	Количество субъектов (%)		Всего (N = 535)	p-value
	«Ваксигрип» (N = 269)	«Флю-М» (N = 266)		
Любое	15 (5,58%)	22 (8,27%)	37 (6,92%)	0,237
Эритема в месте инъекции	10 (3,72%)	13 (4,89%)	23 (4,30%)	0,530
Боль в месте инъекции	5 (1,86%)	9 (3,38%)	14 (2,62%)	0,293

Данные представлены в виде X (%) Y, где X(%) – количество субъектов с хотя бы одним событием (процент по столбцу) и Y – количество событий. $\hat{\chi}^2$ – точный критерий Фишера.

Все зарегистрированные НЯ на I и II этапах исследования оценены как связанные с препаратом, однако они не были серьезными и не потребовали отмены дальнейшего применения препарата исследования, если планировалась двукратная вакцинация. Нежелательные реакции (НР) на исследуемые препараты в обеих возрастных категориях развивались в первые 2 дня после вакцинации и были легкой степени выраженности, за исключением 1 случая эритемы в месте инъекции вакцины «Флю-М» в группе детей от 3 до 9 лет.

Клинически значимые изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем отсутствовали. В дни введения препарата (через 20 мин, 2 ч и 5–8 ч после введения) температура тела у всех исследуемых не превышала 36,9 °С. Клинически значимые изменения при физикальном осмотре, зарегистрированные как НЯ, наблюдались только в первый день после введения препарата. При остальных визитах они отсутствовали. Клинически значимых неврологических изменений также не было.

Анализ результатов изучения безопасности и переносимости показал, что обе вакцины («Флю-М» и «Ваксигрип») хорошо переносились детьми в возрасте от 3 до 9 лет и детьми в возрасте от 6 месяцев до 3 лет включительно. Тяжелых или серьезных НЯ не было зарегистрировано. Общая частота возникновения любых НЯ у детей от 3 до 9 лет составила 20,83% в группе «Флю-М» и 16,48% в группе «Ваксигрип», а у детей от 6 до 3 лет – 8,27% и 5,58% соответственно.

Данные оценки иммуногенности при вакцинации детей от 3 до 9 лет приведены в таблице 3.

Расчет отношения СГТА после вакцины «Ваксигрип» к аналогичному показателю для вакцины «Флю-М» через 28 дней после вакцинации дал следующие результаты (в log x):

- для штамма А(H1N1) – 0,00664, 95% ДИ [-0,09549; 0,08222]
- для штамма А(H3N2) -0,00259, 95% ДИ [-0,08876; 0,08358]
- для штамма В -0,01974, 95% ДИ [-0,1073; 0,06784].

Таблица 3

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 3 до 9 лет

Препарат	Число лиц с парными сыворотками N	Разница уровень сероконверсии «Ваксигрип» – уровень сероконверсии «Флю-М» на 28-й/56-й/180-й день		Средние геометрические титры антител (СГТА)		Кратность нарастания титров антител (фактор сероконверсии) на 28-й/56-й день
		разница (в%)	95% ДИ для разницы пропорций	до вакцинации	через 28/56 дней после вакцинации	
<i>Штамм вируса группа А (H1N1)</i>						
«Флю-М»	264	0,80/ 2,00/ -16,51	-2,73; 4,34/ -3,18; 7,18/ -24,67; -8,36	40,5286	380,5/245,5	9,3896/6,0565
«Ваксигрип»	267			43,3522	379,8/238,0	8,7609/5,4905
<i>Штамм вируса группа А (H3N2)</i>						
«Флю-М»	264	1,31/ -8,50/ -13,98	-4,93; 7,55/ -16,97; -0,04/ -22,10; -5,85	56,7173	272,6/188,8	4,8070/3,3284
«Ваксигрип»	267			56,2414	272,4/165,1	4,6379/2,8101
<i>Штамм вируса группа В</i>						
«Флю-М»	264	-0,80/ 0,57/ -11,73	-8,51; 6,90/ -7,94; 9,07/ -19,91; -3,54	34,5304	148,7/91,7030	4,3051/2,6557
«Ваксигрип»	267			34,2305	145,7/85,36,43	4,2571/2,4938

При повторном сравнении показателей гуморального иммунного ответа через 56 дней после вакцинации получили следующие результаты:

– для штамма А(H1N1) -0,04706, 95% ДИ [-0,1276; 0,03352]

– для штамма А(H3N2) -0,1306, 95% ДИ [-0,2333; 0,02794]

– для штамма В -0,06989, 95% ДИ [-0,1498; 0,01002].

Для СГТА характерно лог-нормальное распределение значений, поэтому анализ проводился для логарифмически преобразованных значений. Соответственно, граница наименьшей эффективности принята за $\ln(1,5) = 0,405$. Таким образом, верхняя граница 95% ДИ анализируемых отношений СГТА не превышала статистическую границу наименьшей эффективности (0,405) для всех 3 штаммов вируса гриппа в обоих случаях.

Из данных таблицы 3 видно, что верхняя граница 95% ДИ разницы уровня сероконверсии сравниваемых вакцин «Ваксигрип» и «Флю-М» для всех 3 штаммов вируса гриппа не превышала 10% границу. Это позволяет сделать вывод о наименьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 3 до 9 лет по уровню сероконверсии как через 28 дней, так и через 56 дней после вакцинации. Через 180 дней после вакцинации «Флю-М» уровень сероконверсии был более 40% для всех штаммов, что свидетельствует о сохранении иммунологической эффективности препарата и через 180 дней после применения.

Что касается серопротекции, то через 28 дней после вакцинации в группах «Флю-М» и «Ваксигрип» уровень серопротекции составил 100,00% для всех 3 штаммов.

Через 56 дней в группе «Флю-М» уровень серопротекции также составил 100,00% для всех штам-

мов, однако в группе «Ваксигрип» в это время уровень серопротекции был равен для штаммов H1N1 и H3N2 100,00% и 99,63% для штамма В.

Через 180 дней в группе «Флю-М» уровень серопротекции составил 93,56% для штамма H1N1, 98,48% для штамма H3N2 и 98,11% для штамма В. В группе «Ваксигрип» уровень серопротекции был равен 100,00% для штамма H1N1, 98,88% для штамма H3N2 и 89,89% для штамма В.

При иммунизации обеими вакцинами через 28, 56 и 180 дней после вакцинации нижние границы 95% ДИ для уровня серопротекции составляли $\geq 70\%$ для всех 3 штаммов вируса, что указывает на иммунологическую эффективность обеих вакцин по этому параметру.

Таким образом, исследование иммуногенности показало достижение установленных нормативов через 28 и 56 дней после вакцинации детей от 3 до 9 лет обеими вакцинами и для всех 3 штаммов вируса по всем критериям иммунологической эффективности – уровню сероконверсии, средней геометрической титра антител (СГТА), фактору сероконверсии и уровню серопротекции.

Оценка иммуногенности при вакцинации детей от 6 месяцев до 3 лет приведена в таблице 4. Анализ отношения СГТА после вакцины «Ваксигрип» к аналогичному показателю после вакцины «Флю-М» через 28 и 56 дней после вакцинации детей от 6 месяцев до 3 лет показал, что и в этой возрастной группе верхняя граница 95% ДИ анализируемых отношений СГТА не превышала статистическую границу наименьшей эффективности (0,405) для всех 3 штаммов вируса гриппа в обоих случаях.

Из данных таблицы 4 видно, что верхняя граница 95% ДИ для разницы уровня сероконверсии сравниваемых вакцин «Ваксигрип» и «Флю-М» для всех 3

Таблица 4

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет

Препарат	Число лиц с парными сыворотками N	Разница уровень сероконверсии «Ваксигрип» – уровень сероконверсии «Флю-М» на 28-й/56-й день		Средние геометрические титры антител (СГТА)		Кратность нарастания титров антител (фактор сероконверсии) на 28-й/56-й день
		разница (в%)	95%ДИ для разницы пропорций	до вакцинации	через 28/56 дней после вакцинации	
<i>Штамм вируса гриппа А (H1N1)</i>						
«Флю-М»	266	-8,08/	-13,68; -2,49/	31,9694	203,3/201,8	6,3606/6,311
«Ваксигрип»	269	-6,20	-11,99; -0,41	36,6447	206,5/207,6	5,6350/5,6641
<i>Штамм вируса гриппа А (H3N2)</i>						
«Флю-М»	266	-9,08/	-16,24; -1,92/	50,0479	209,3/168,9	4,1812/3,4659
«Ваксигрип»	269	-4,1	-12,03; 3,78	51,4907	207,6/173,5	4,6379/2,8101
<i>Штамм вируса гриппа В</i>						
«Флю-М»	266	-21,59/	-29,73; -13,46/	35,2052	109,4/112,3	4,3051/2,6557
«Ваксигрип»	269	-19,71	-27,92; -11,49	37,8930	103,5/100,4	3,3417/3,1886

штаммов вируса гриппа не превышала границу 10%. Это позволяет сделать вывод о неменьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ваксигрип» у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет по критерию уровня сероконверсии как через 28 дней, так и через 56 дней после вакцинации. Исследованы также уровни серопротекции (табл. 5.)

Как видно, при иммунизации обеими вакцинами через 28, 56 и 180 дней после вакцинации нижние границы 95% ДИ уровня серопротекции составляли $\geq 70\%$ для всех 3 штаммов вируса, что свидетельствовало об иммунологической эффективности обоих иммунобиологических препаратов по этому параметру.

Также были оценены через 180 дней и другие показатели эффективности в этой группе детей после вакцинации: отношение СГТА-«Ваксигрип» к СГТА-«Флю-М», СГТА до вакцинации и после, разница уровня сероконверсии и фактор сероконверсии. Срок 180 дней не предусмотрен протоколом в качестве точки эффективности, однако все полученные данные позволили сделать вывод об одинаковой эффективности обеих вакцин у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет также и через 180 дней после вакцинации.

В ходе наблюдения в течение 180 ± 3 суток после вакцинации случаев заболеваемости гриппом или ОРВИ среди детей не отмечено.

Таким образом, исследование показало через 28 и 56 дней после вакцинации детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет достижение для обеих вакцин и 3 штаммов вируса всех установленных критериев иммунологической эффективности — уровней сероконверсии, средней геометрической титра антител, фактора сероконверсии и уровня серопротекции.

Результаты оценки иммунологической эффективности позволяют сделать вывод о сопоставимости вакцин «Флю-М» и «Ваксигрип» в обеих возрастных категориях детей.

Заключение

Проведенное в 2021 г. у детей от 6 месяцев до 9 лет в 2 этапа двойное слепое рандомизированное многоцентровое сравнительное клиническое исследование переносимости, безопасности и иммуногенности показало, что отечественная расщепленная гриппозная вакцина «Флю-М» производства СПбНИИВС характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью и по этим показателям полностью соответствует международным требованиям к гриппозным вакцинам [8]. Как свидетельствуют результаты данного исследования, по всем показателям она не уступает зарубежной сплит-вакцине «Ваксигрип» [12]. Представленные выше результаты клинического исследования позволяют рекомендовать вакцину «Флю-М» для применения на территории РФ с целью профилактики гриппа у детей от 6 месяцев до 9 лет.

Литература

1. Масакова, В.Л. Актуальные вопросы профилактики гриппа и ОРВИ / В.Л. Масакова, М.К. Ерофеева // Фарматека. — 2013. — Т. 15 (268), №4. — С. 32–35.
2. Костинов, М.П. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения : пособие для врачей / М.П. Костинов, А.Г. Чучалин. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с.
3. Шахтактинская, Ф.Ч. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа / Ф.Ч. Шахтактинская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 333–337.

Таблица 5

Уровень серопротекции через 28, 56 и 180 дней после вакцинации для каждого штамма вируса (дети от 6 месяцев до 3 лет)

Штамм вируса гриппа	«Флю-М»	«Ваксигрип»
	Доля детей с серопротекцией (и 95% ДИ) на 28 день	
A (H1N1)	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]
A (H3N2)	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]	99,26%, 95%ДИ [98,23; 100,00]
B	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]	98,51%, 95%ДИ [97,07; 99,96]
	Доля детей с серопротекцией (и 95% ДИ) на 56 день	
A (H1N1)	98,50%, 95%ДИ [97,03; 99,96]	100,00%, 95%ДИ [100,00; 100,00]
A (H3N2)	99,62%, 95%ДИ [98,89; 100,00]	92,57%, 95%ДИ [89,43; 95,70]
B	98,50%, 95%ДИ [97,03; 99,96]	98,14%, 95%ДИ [96,53; 99,76]
	Доля детей с серопротекцией (и 95% ДИ) на 180 день	
A (H1N1)	98,87%, 95%ДИ [97,60; 100,00]	99,63%, 95%ДИ [98,90; 100,00]
A (H3N2)	99,62%, 95%ДИ [98,89; 100,00]	99,26%, 95%ДИ [98,23; 100,00]
B	99,25%, 95%ДИ [98,21; 100,00]	94,80%, 95%ДИ [92,14; 97,45]

4. Immunization in the context of COVID-19 pandemic: frequently asked questions (FAQ), 16 April 2020. WHO. — 6 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331818>.

5. Брико, Н.И. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы / Н.И. Брико [и др.] // Лечащий врач. — 2019. — № 12. — С. 53–58.

6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435).

7. Шамшева, О.В. Место вакцинации против гриппа в календаре профилактических прививок России / О.В. Шамшева [и др.] // Детские инфекции. — 2011. — №1. — С. 26–32.

8. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper. — November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87(47): 461–476.

9. Фельдблюм, И.В. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной расщепленной вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых в возрасте 18-60 лет. / И.В. Фельдблюм [и др.] // Эпидемиология, вакцинопрофилактика. — 2018. — Т.1, № 17. — С. 20–24.

10. Фельдблюм, И.В. Реактогенность, безопасность и иммуногенность отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых 18–60 лет / И.В. Фельдблюм [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2018. — № 5. — С. 31–37.

11. Государственный реестр лекарственных средств (РКИ №733 24.12.2019). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=749163a7-a280-47c1-9134-ffd6a35ab946&CIPermGUID=cb2448bd-9597-4a57-b732-208d65d238ec>

12. «Ваксигрип»® (инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа). Инструкция по медицинскому применению. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/GrlsView_v2.aspx?routingGuid=dbe0bb34-ff56-47e4-9873-0133b28f09c9&t=

13. «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 No 200н. Available from: <https://cdnimg.rg.r u/pril/130/47/73/43357.pdf>.

14. FDA Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>

References

1. Masakova V.L., Erofeeva M.K. // Farmateka. 2013; 15(268), 4: 32-35 (in Russian).

2. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. // Priority vaccination of respiratory infections during and after the SARS-CoV-2 pandemic / Edited by M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin // Manual for Physicians. Moscow; MDV Group, 2020 (in Russian).

3. Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Kaliuzhnaia N.A. // Voprosy sovremennoi pediatrii. 2021; 20, 4: 333-337 (in Russian).

4. Immunization in the context of COVID-19 pandemic: frequently asked questions (FAQ), 16 April 2020. WHO. — 6 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331818>.

5. Briko N. I., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Polezhaeva N.A., Saltykova T.S. // Lechaschi Vrach. 2019; 12: 53-58 (in Russian).

6. Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n (in Russian).

7. Shamsheva O.V., I.V. Konovalov, G.B. Fayngerts, V. F. Uchaykin // Detskie infekcii. 2011; 1: 26-32 (in Russian).

8. World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper. — November 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87(47): 461–476.

9. Feldblum I.V., Novgorodova S.D., Ignatov G.M., Golodnova S.O., Truhin V.P., Melnikov S.Ya. // Epidemiologiya, vakcinoprofilaktika. 2018; 17, 1: 20-24 (in Russian).

10. Feldblum I.V., Subbotina K.A., Novgorodova S.D., Ignatov G.M., Alyeva M. Kh., Erofeeva M.K., Leneva V.G., Melnikov S.Ya., Kazakova E.V., Nacharova E.P., Truhin V.P. // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2018; 5: 31-37 (in Russian).

11. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv (RKI №733 24.12.2019). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=749163a7-a280-47c1-9134-ffd6a35ab946&CIPermGUID=cb2448bd-9597-4a57-b732-208d65d238ec> (in Russian).

12. Vaksigrip® (inaktivirovannaja split-vakcina dlja profilaktiki grippa). Instrukcija po medicinskomu primeneniju. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/GrlsView_v2.aspx?routingGuid=dbe0bb34-ff56-47e4-9873-0133b28f09c9&t= (in Russian).

13. «Pravila nadlezhashhej klinicheskoj praktiki v Rossijskoj Federacii», utverzhdennye prikazom Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii ot 01.04.2016 No 200n. Available from: <https://cdnimg.rg.r u/pril/130/47/73/43357.pdf> (in Russian).

14. FDA Guidance for industry: Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/guidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm091990.pdf>

Авторский коллектив:

Королюк Александр Михайлович — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)735-84-12, +7-911-741-86-85, e-mail: microb3@mail.ru

Зазимко Любовь Александровна — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, д.м.н.; тел.: +7-921-304-95-38, e-mail: lzazimko@yandex.ru

Краева Валентина Никитична — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.м.н.; тел.: +7-921-585-01-51, e-mail: valentinakraeva15@gmail.com

Коромзин Юлиан Александрович — специалист отдела клинических исследований департамента по исследованиям и регистрации Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.б.н.; тел.: +7-952-241-123-26, e-mail: j.a.koromzin@niivs.ru

Рузанова Элина Анатольевна — заместитель директора по разработке новых лекарственных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.б.н.; тел.: +7-981-875-86-14, e-mail: e.a.ruzanova@niivs.ru

Екимов Алексей Александрович — руководитель департамента по разработке бактериальных вакцин Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, тел.: +7-952-202-52-61, e-mail: a.a.ekimov@niivs.ru

Савина Наталья Николаевна — руководитель департамента новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; тел.: +7-931-270-30-22, e-mail: n.n.savina@niivs.ru

Рыськова Елена Владимировна — заместитель директора по производству Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; тел.: +7-921-575-29-46, e-mail: e.v.ryskova@niivs.ru

Трухин Виктор Павлович — директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.ю.н.; 8(812)660-06-10, e-mail: reception@niivs.ru



КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТОВ В И ДЕЛЬТА В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

С.А. Магомедова¹, В.В. Макашова², Е.А. Арбулиева¹, З.Г. Тагирова², А.А. Карлсен^{2,3}, М.А. Лопатухина^{2,3}, О.В. Исаева^{2,3}, К.К. Кюрегян^{2,3}, М.И. Михайлов^{2,3}

¹ Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of D hepatitis B and delta in the republic of Dagestan

S.A. Magomedova¹, V.V. Makashova², E.A. Arbulieva¹, Z.G. Tagirova², A.A. Karlsen^{2,3}, M.A. Lopatukhina^{2,3}, O.V. Isaeva^{2,3}, K.K. Kyuregyan^{2,3}, M.I. Mikhailov^{2,3}

¹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³ Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

Резюме

Цель: анализ заболеваемости гепатитом В в Республике Дагестан и клинико-эпидемиологическая характеристика ко-инфекции HBV/HDV в регионе.

Материалы и методы: проведен анализ динамики заболеваемости гепатитом В и охвата вакцинацией против этой инфекции в Республике Дагестан в 2008–2022 гг. по материалам форм статистического учета Роспотребнадзора. Проанализированы клинико-эпидемиологические характеристики гепатита дельта у 371 пациента, находящихся на диспансерном наблюдении в Республиканском центре инфекционных болезней им. С.-А.М. Магомедова.

Результаты: за последние 14 лет заболеваемость хроническим гепатитом В в Республике Дагестан увеличилась более чем в 4,5 раза, с 1,4 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 6,7 на 100 тыс. населения в 2022 г. Результаты анализа охвата вакцинацией против гепатита В свидетельствуют о снижении уровня иммунизации детского населения в Республике Дагестан после 2009 г. Показатели охвата вакцинацией против гепатита В взрослого населения резко упали после 2010 г., как в Республике Дагестан, так и в Российской Федерации в среднем. Частота ко-инфекции HDV у лиц, инфицированных HBV, в Республике Дагестан составляет 13,8 %, но достигает 15 % в отдельных районах республики, что позволяет отнести ее к регионам с умеренной эндемичностью. Среди пациентов с ко-инфекцией HBV/HDV преобладают мужчины в возрасте 25–45 лет, с продвинутыми стадиями фиброза или циррозом. Во всех случаях HDV-инфекция была вызвана 1 генотипом вируса.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о значимости проблемы гепатитов В и дельта в Республике Дагестан. Количество выявленных больных и, соответственно, показатель частоты ко-инфекции, по-видимому, будут увеличиваться при расширении скрининга на маркеры HDV-инфекции, когда пациенты, находившиеся на диспансерном учете как носители HBsAg, будут обследованы по алгоритму согласно приказу о маршрути-

Abstract

Aim: The analysis of the incidence of hepatitis B in the Republic of Dagestan (RD) and clinical and epidemiological characteristics of HBV/HDV coinfection in the region.

Materials and Methods. The dynamics of the hepatitis B incidence rates and the coverage of vaccination against this infection in the RD in 2008–2022 were analyzed based on the data from the statistical forms of Rospotrebnadzor. The clinical and epidemiological characteristics of delta hepatitis were analyzed in 371 patients under dispensary observation at the Republican Center for Infectious Diseases named after S.-A.M. Magomedov.

Results. Over the past 10 years, the incidence of CHB in the RD has increased more than 4.5 times, from 1.4 per 100 thousand population in 2008 to 6.7 per 100 thousand population in 2022. A decrease in the rates of hepatitis B child immunization in the RD is observed since 2009. Hepatitis B vaccination coverage rates in adult population fell sharply after 2010, both in the RD and in the Russian Federation on average. The frequency of HDV co-infection in persons infected with HBV in the RD is 13.8 %, but reaches 15 % in some regions of the republic, indicating the moderate level of endemicity. Patients with HBV/HDV coinfection are predominantly males aged 25–45 years with advanced fibrosis or cirrhosis. All cases of HDV infection in the RD are caused by viral genotype 1.

Conclusions. The obtained results testify to the significance of the problem of hepatitis B and delta in the RD. The number of identified patients and, accordingly, the rate of co-infection, apparently, will increase with the expansion of screening for markers of HDV infection, when patients who were registered as HBsAg carriers will be examined according to the patient routing guidelines. The late diagnosis of delta hepatitis in RD and the limited possibilities of antiviral therapy are another significant issues.

защи. Не меньшей проблемой является поздняя диагностика гепатита дельта в Республике Дагестан и ограниченные возможности противовирусной терапии.

Ключевые слова: гепатит дельта, вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита дельта (HDV), заболеваемость, Республика Дагестан, цирроз.

Введение

Исследования последних 30 лет показали, что значительная часть заболеваний печени ранее считавшихся результатом заражения вирусом гепатита В (HBV), на самом деле оказывается следствием одновременного инфицирования HBV и вирусом гепатита D (HDV) [1].

Хроническая HDV-инфекция представляет собой одно из самых тяжелых заболеваний печени, и связана с быстрым прогрессированием в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1–3]. Около 5% больных хроническим гепатитом В инфицированы HDV, что составляет приблизительно 15–20 млн человек [2–5]. Несмотря на одинаковые пути передачи и статус HDV как сателлитного вируса, зоны наибольшего распространения HDV-инфекции не повторяют в точности таковые HBV-инфекции. В настоящее время в мире выделяют регионы с низкой (0–5%), умеренной (6–20%), высокой (21–55%) и очень высокой (более 60%) частотой обнаружения маркеров HDV у лиц, инфицированных HBV. Так, HDV-инфекция высокоэндемична в странах Средиземноморья, на Ближнем Востоке, в Центральной Азии, в центральной Африке и в северных частях Южной Америки [1–3].

На территории Российской Федерации (РФ) HDV-инфекция распространена неравномерно. Известно, что в среднем на территории европейской части страны коинфекция HDV встречается не более чем у 5% лиц, инфицированных HBV, тогда как в Республике Саха (Якутия) этот показатель достигает 17–31% [6], а в Республике Тыва – 27–85% [7]. Однако данные по распространенности HDV во многих регионах страны отсутствуют, отрывочны или нуждаются в актуализации. Кроме того, гепатит дельта не является в РФ регистрируемым заболеванием, случаи HDV-инфекции учитываются в статистике по заболеваемости гепатитом В, что приводит к маскировке нагрузки этой инфекции на популяцию и здравоохранение.

Цель исследования – анализ заболеваемости гепатитом В в Республике Дагестан (РД) и клинико-эпидемиологическая характеристика коинфекции HBV/HDV в регионе.

Материалы и методы исследования

Заболеваемость острым и хроническим гепатитом В в 2008–2022 гг. анализировали на основании

Key words: hepatitis delta, hepatitis B virus (HBV), hepatitis delta virus (HDV), incidence, Republic of Dagestan, cirrhosis.

данных, содержащихся в статистической форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Охват вакцинацией против гепатита В в Республике Дагестан (РД) и в РФ в среднем за этот же период времени анализировали на основании сведений, содержащихся в статистической форме № 5 «Сведения о профилактических прививках» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Клинико-эпидемиологический анализ случаев хронического гепатита дельта в РД проводили по материалам собственных наблюдений и данных Республиканского центра инфекционных болезней им. С.-А.М. Магомедова. Под наблюдением находился 371 больной хроническим гепатитом дельта с 2012 по 2023 г.

Определение у пациентов маркеров HBV- и HDV-инфекций проводили с помощью наборов коммерческих диагностикумов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): выявление HBsAg выполняли с помощью набора реагентов «HBsAg-ИФА-БЕСТ» с чувствительностью 0,01 МЕ/мл; анти-HDV – с помощью набора «Вектоген D-антитела»; РНК HDV – с набором «РеалБест РНК ВГД», обладающим порогом детекции 10 копий/мл; ДНК HBV – с набором «РеалБест ДНК ВГВ» с порогом детекции 5 МЕ/мл. Для 58 пациентов определяли генотип HDV методом амплификации участка вирусного генома R0 с последующим секвенированием по описанной ранее методике [8].

Исследовали общий анализ крови и биохимические показатели крови спектрофотометрическим методом на аналитическом анализаторе. Ультразвуковое исследование печени выполняли на аппарате «Toshiba-SSH--140А» (модель 2B730-473EA). Для определения стадии фиброза печени проводили фиброзластометрию на аппарате FIBROSCAN 502 TOUCH у 65 больных хроническим гепатитом дельта.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 с применением методов вариационной статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Несмотря на повсеместную вакцинацию против гепатита В, закрепленную в Национальном кален-

даре профилактических прививок с 1998 г., HBV-инфекция по-прежнему сохраняет устойчивые позиции. В РД заболеваемость острым вирусным гепатитом В (ОГВ) на протяжении многих лет была ниже по сравнению со среднефедеративными показателями. Однако последние годы в РД имеется тенденция к повышению заболеваемости ОГВ, в то время как в РФ, наоборот, отмечается снижение регистрируемой заболеваемости (рис. 1).

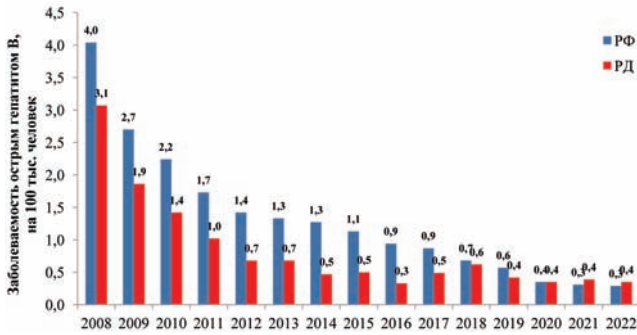


Рис. 1. Заболеваемость острым гепатитом В в Республике Дагестан и в среднем в Российской Федерации в 2008 – 2022 гг.

На диспансерном учете в РД на 01.01.2023 г. по поводу хронического гепатита В (ХГВ) состоит 2675 пациентов, в том числе 61 ребенок. Уровни заболеваемости ХГВ в регионе длительное время были ниже по сравнению со средне-федеративными показателями, однако превысили его в 2022 г. (рис. 2).

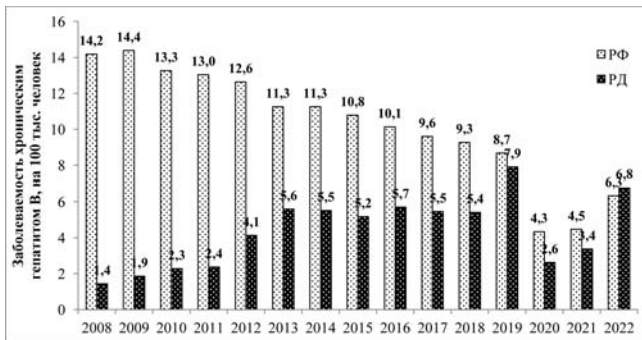


Рис. 2. Заболеваемость хроническим гепатитом В в Республике Дагестан и в среднем в Российской Федерации в 2008 – 2022 гг.

За последние 14 лет заболеваемость ХГВ в РД увеличилась более чем в 2,5 раза, с 1,4 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 6,7 на 100 тыс. населения в 2022 г. С одной стороны, такой рост заболеваемости обусловлен улучшением диагностики гепатита В, а с другой – недостаточным охватом вакцинации против гепатита В всего населения и, в частности, младенцев. Несмотря на то, что регистрируемая в РД заболеваемость ОГВ и ХГВ указывает на

относительное благополучие по гепатиту В в регионе, на широкую распространенность инфекции указывают уровни носительства HBV, регистрировавшегося как отдельный показатель до 2019 г. До 2013 г. уровни носительства HBV в РД значительно превышали среднероссийские показатели, хотя и снизились до менее 10 случаев на 100 тысяч населения с 2014 г. (рис. 3).

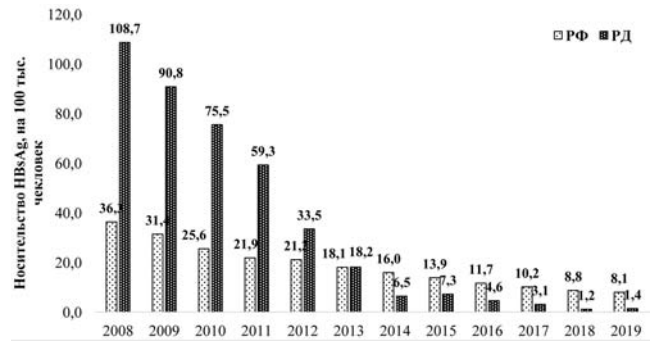


Рис. 3. Показатели носительства HBV в Республике Дагестан и в среднем в Российской Федерации в 2008 – 2019 гг.

Кроме того, данные сероэпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности HBV в РД. Так, в среднем частота выявления HBsAg среди условно здорового населения составляет в РД 2,4% против 0,8% в среднем в РФ и достигает пикового значения 6,9% в возрастной группе 30–39 лет [9]. Эти данные позволяют отнести РД к эндемичным в отношении гепатита В территориям. Сохранение неблагополучия в РД по HBV-инфекции может в значительной степени быть обусловлено снижением охвата вакцинацией против этой инфекции среди взрослых лиц. Результаты анализа охвата вакцинацией против гепатита В свидетельствуют о снижении уровня иммунизации детского населения в РД после 2009 г., однако в последующие годы эти показатели не отличались значительно от средних по РФ (рис. 4А). В то же время показатели охвата вакцинацией против гепатита В взрослого населения резко упали после 2010 г., как в РД, так и в среднем в РФ (рис. 4Б).

Результаты серологического скрининга указывают на то, что доля лиц, не реактивных ни по анти-HBs, ни по анти-HBc, то есть не имеющих ни поствакцинального, ни постинфекционного иммунитета к гепатиту В, составляет в РД в вакцинированном поколении (лица, рожденные после 1998 г.) более 50% [9].

В РД доля больных ХГВ, инфицированных HDV, составила 13,8% (371/2675) от общего количества больных хроническим вирусным гепатитом В, что позволяет отнести регион к зонам умерен-

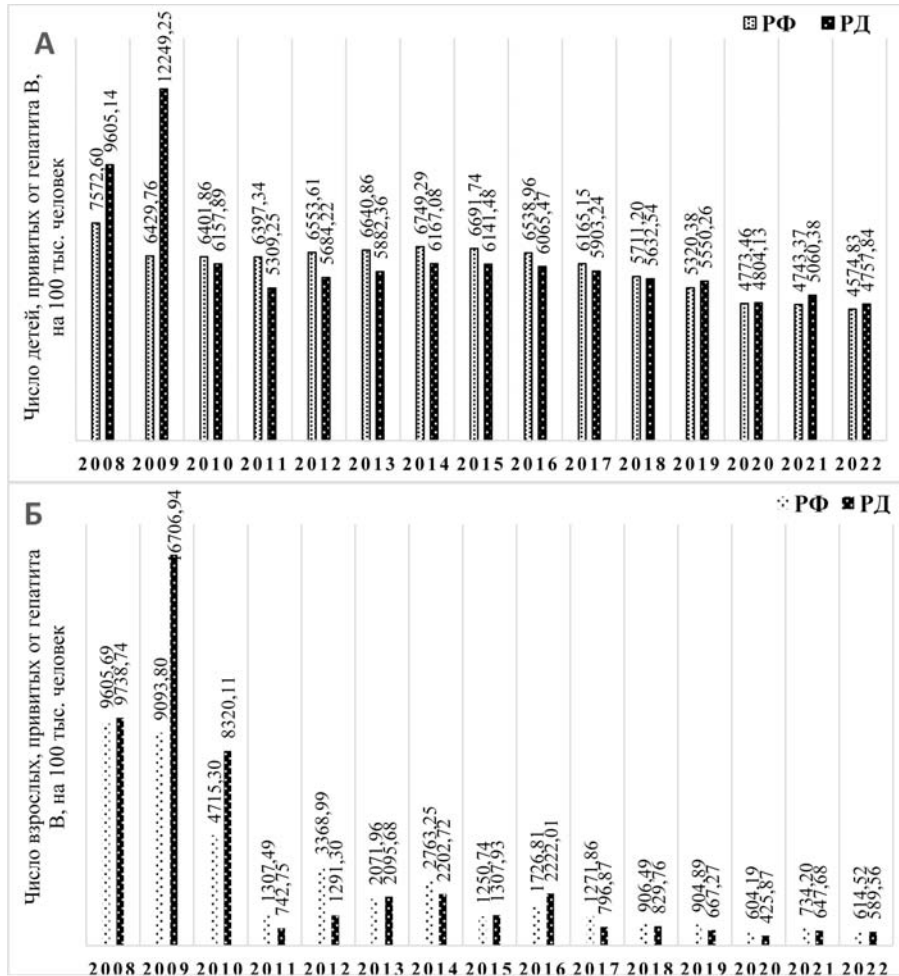


Рис. 4. Охват вакцинацией против гепатита В в Республике Дагестан и в среднем в Российской Федерации в 2008 – 2022 гг. среди детей (А) и взрослых (Б)

ной эндемичности, но в отдельных районах республики (Кайтагский, Дербентский, Чародинский и Хасавюртовский) процент коинфицирования HBV и HDV выше 15%. Также в РД регистрируются случаи суперинфекции HDV, то есть заражение пациентов с ранее выявленной HBV-инфекцией. Так, в 2018 г. были зарегистрированы 3 случая суперинфекции HDV, один из которых имел летальный исход, в 2019 г. – 2 случая, в 2022 г. – 3 случая.

Для РД характерно наличие семейных очагов гепатита дельта. Под наблюдением находятся 6 семей с количеством инфицированных HDV в каждой от 2 до 5 человек. В 2 семьях инфицированы супруги, в 3 семьях инфицированными являются братья и сестры, а в 2 семьях HDV-инфекция выявлена у детей до 18 лет, предположительно заразившихся от инфицированной матери.

Анализ 371 историй болезни больных хроническим гепатитом дельта показал, что в большинстве случаев заболевание диагностировалось у мужчин трудоспособного возраста. Преобладали пациенты старше 25 лет (рис. 5).

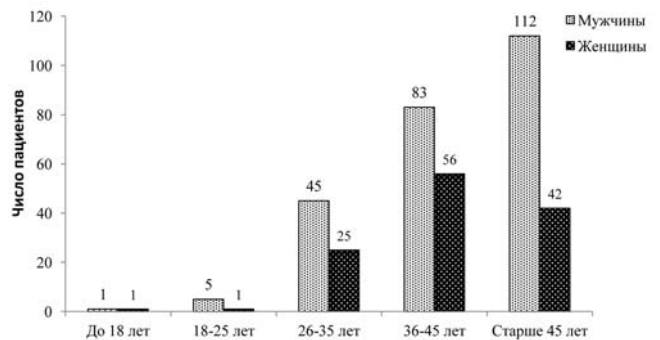


Рис. 5. Возрастная и половая структура больных хроническим гепатитом дельта (абс.)

У 58 пациентов, для которых генотипирование HDV проводилось методом секвенирования, инфекция была вызвана 1 генотипом вируса. ДНК ВГВ выявлялась у 10% пациентов (38/371), в то время как у остальных концентрация ДНК HBV была ниже порога детекции.

По данным литературы, процент выявления больных гепатитом дельта на поздних стади-

ях фиброза печени составляет более 50% [1]. По данным нашего наблюдения, стадия фиброза 4 по шкале METAVIR была установлена на момент постановки диагноза у 24% больных, стадия цирроза класса А и В также у 25% (рис. 6). В настоящее время в трансплантации печени нуждаются 11 больных, за 2019–2023 гг. трансплантация печени была проведена 26 больным. Летальные исходы из-за декомпенсации цирроза отмечались у 30.

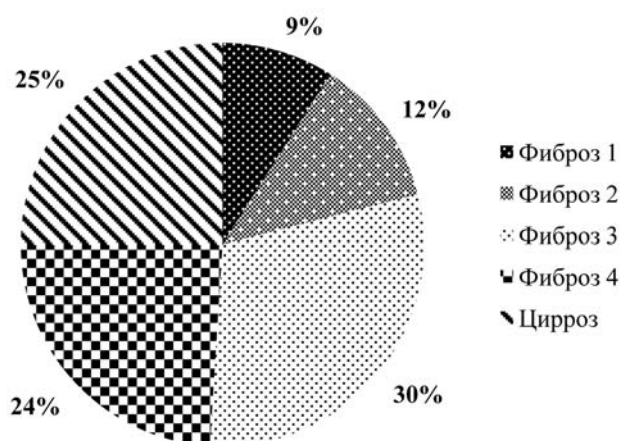


Рис. 6. Распределение больных хроническим гепатитом дельта по стадиям фиброза печени (%)

Больным, у которых не было противопоказаний, назначали противовирусную терапию препаратами интерферона. Из 371 больного 72 получали терапию пегилированными интерферонами в течение 48 недель, на старте терапии стадия фиброза 2 была установлена у 13 пациентов, стадия фиброза 3 была установлена у 35 пациентов, стадия фиброза 4 – у 23 пациентов. У всех пациентов определялась РНК HDV, ДНК HBV определялась у 3 больных со стадией фиброза 2. Устойчивый вирусологический ответ не наблюдался ни в одном случае, не было положительной динамики и по другим показателям. При этом также отмечались побочные явления, чаще всего снижение веса (93%), выпадение волос (80%), тромбоцитопения (100%), аутоиммунный тиреоидит (6,7%), сахарный диабет (6,7%), декомпенсация цирроза (13,3%).

В 2020 г. после регистрации препарата «Буле-виртид» в РФ была впервые назначена терапия в 2 режимах (моно- и комбинированная с интерферонами). В настоящее время терапию «Буле-виртидом» получают 133 пациента.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о значимости проблемы гепатитов В и дельта в Республике Дагестан. Частота коинфекции HBV/HDV, составляющая 9,6%, позволяет отнести Республику Дагестан к умеренно эндемичной зоне.

Количество выявленных больных и, соответственно, показатель частоты коинфекции, по-видимому, будут увеличиваться при расширении скрининга на маркеры HDV-инфекции, когда пациенты, находившиеся на диспансерном учете как носители HBsAg, будут обследованы по алгоритму согласно приказу о маршрутизации. Заболеваемость гепатитами В и дельта также будет расти из-за отказов от вакцинации против гепатита В. Таким образом, существующие на сегодняшний день проблемы связаны не только с медицинской, но и с социальной сферой. Не меньшей проблемой является поздняя диагностика гепатита дельта в Республике Дагестан и ограниченные возможности противовирусной терапии.

Литература

1. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения / Д.Т. Абдурахманов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – № 28 (1). – С. 26–33.
2. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и Д / Д.Т. Абдурахманов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Gaeta GB. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? / Gaeta GB, Stroffolini T. // Chiamonte M, et al. *Hepatology* 2007;46(4):12-13.
4. Кожанова, Т.В. Гепатит дельта: этиология, клиника, диагностика, терапия (лекция для практических врачей) / Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 5 (19). – С. 21–28.
5. Кожанова, Т.В. Вирусный гепатит Дельта. Существует ли в Российской Федерации проблема дельта-инфекции? / Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 12 (112). – С. 4–12.
6. Ющук, Н.Д. Оценка внешних факторов риска развития гепатоцеллюлярного рака и маркеров генетической предрасположенности к его развитию в этнической группе якутов-мужчин / Н.Д. Ющук [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 92 (1). – С. 56–61. – doi: 10.26442/00403660.2020.01.000505
7. Isaeva OV. Silent HDV epidemics culminates in high levels of liver cirrhosis in endemic region despite 20 years of HBV vaccination / Isaeva OV., Kyuregyan KK, Karlson AA, Kuzmin OV, Potemkin IA, Kichatova VS, Asadi Mobarkhan FA, Mullin EV, Kozhanova TV, Manuylov VA, Pochtovyy AA, Gushchin VA, Saryglar AA, Ilchenko LY, Mikhailov MI. // *J Viral Hepat.* 2023 Mar;30(3):182-194. doi: 10.1111/jvh.13783.
8. Исаева, О.В. Течение и исходы хронического вирусного гепатита D у жителей Республики Тыва как эндемичного региона / О.В. Исаева [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2021. – № 66 (1). – С. 74–83. – DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-29>
9. Asadi Mobarkhan, F.A. Post-Vaccination and Post-Infection Immunity to the Hepatitis B Virus and Circulation of Immune-Escape Variants in the Russian Federation 20 Years after the Start of Mass Vaccination / Asadi Mobarkhan, F.A.; Manuylov, V.A.; Karlson, A.A.; Kichatova, V.S.; Potemkin, I.A.; Lopatukhina, M.A.; Isaeva, O.V.; Mullin, E.V.; Mazunina, E.P.; Bykonina, E.N.; Kleymenov, D.A.; Popova, L.I.; Gushchin, V.A.; Tkachuk, A.P.; Saryglar, A.A.; Kravchenko, I.E.; Sleptsova, S.S.; Romanenko, V.V.; Kuznetsova, A.V.; Solonin, S.A.; Semenenko, T.A.; Mikhailov, M.I.; Kyuregyan, K.K. // *Vaccines* 2023, 11, 430. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020430>

References

1. Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis delta: the current state of the problem and prospects of treatment / Abdurakhmanov D.T., Esmembetov K.I., Nikulkina E.N., Rozina T.P., Tanashchuk E.L., Burnevich E.Z. // Clinical pharmacology and therapy. 2019;28(1): 26-33.
2. Abdurakhmanov D.T. Chronic hepatitis B and D / Abdurakhmanov D.T. // M: GE-OTAR-Media; 2010.
3. Gaeta GB. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? / Gaeta GB, Stroffolini T. // Chiaramonte M, et al. Hepatology 2007;46(4):12-13.
4. Kozhanova T.V. Hepatitis delta: etiology, clinic, diagnosis, therapy (lecture for practitioners) / Kozhanova T.V., Ilchenko L.Yu., Mikhailov M.I. // Archive of Internal Medicine. 2014;5(19):21-28.
5. Kozhanova T.V. Viral hepatitis Delta. Is there a problem of delta infection in the Russian Federation? / Kozhanova T.V., Ilchenko L.Yu., Mikhailov M.I. // Experimental and clinical gastroenterology. 2014;12(112):4-12.
6. Yushchuk N.D. Assessment of external risk factors for the development of hepato-cellular cancer and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of Yakut men / Yushchuk N.D., Sleptsova S.S., Malov S.I. et al. // Therapeutic Archive. 2020; 92 (1): 56-61. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000505.
7. Isaeva OV. Silent HDV epidemics culminates in high levels of liver cirrhosis in endemic region despite 20 years of HBV vaccination / Isaeva OV., Kyuregyan KK, Karlsen AA, Kuzmin OV, Potemkin IA, Kichatova VS, Asadi Mobarkhan FA, Mullin EV, Kozhanova TV, Manuylov VA, Pochtovyy AA, Gushchin VA, Saryglar AA, Ilchenko LY, Mikhailov MI. // J Viral Hepat. 2023 Mar;30(3):182-194. doi: 10.1111/jvh.13783.
8. Isaeva OV. Course and outcomes of chronic viral hepatitis D in residents of the Republic of Tyva as an endemic region / Isaeva O.V., Ilchenko L.Yu., Sa-A ryglar.A., Carlsen A.A., K Kyuregyan.K., Mikhailov M.I. // Questions of virology. 2021; 66 (1): 74-83. DAY: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-29>
9. Asadi Mobarkhan, F.A. Post-Vaccination and Post-Infection Immunity to the Hepatitis B Virus and Circulation of Immune-Escape Variants in the Russian Federation 20 Years after the Start of Mass Vaccination / Asadi Mobarkhan, F.A.; Manuylov, V.A.; Karlsen, A.A.; Kichatova, V.S.; Potemkin, I.A.; Lopatukhina, M.A.; Isaeva, O.V.; Mullin, E.V.; Mazunina, E.P.; Bykonja, E.N.; Klyemenov, D.A.; Popova, L.I.; Gushchin, V.A.; Tkachuk, A.P.; Saryglar, A.A.; Kravchenko, I.E.; Sleptsova, S.S.; Romanenko, V.V.; Kuznetsova, A.V.; Solonin, S.A.; Semenenko, T.A.; Mikhailov, M.I.; Kyuregyan, K.K. // Vaccines 2023, 11, 430. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020430>

Авторский коллектив:

Магомедова Саният Ахмедгаджиевна — доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-963-417-45-54, e-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru

Макашова Вера Васильевна — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)365-05-90, e-mail: veramakashova@yandex.ru

Арбулиева Елена Анатольевна — заведующий кафедрой инфекционных болезней ФПК и ППС Дагестанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-909-478-09-66, e-mail: arbulieva@mail.ru

Тагирова Зарема Гаджимирзиевна — доцент кафедры инфекционных болезней Дагестанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-906-446-78-99, e-mail: tagirovaz05@mail.ru

Карлсен Анастасия Андреевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: +7-916-961-41-16, e-mail: karlsen12@gmail.com

Лопатухина Мария Александровна — научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: +7-916-498-93-14, e-mail: m.lopatukhina@gmail.com

Исаева Ольга Владиславовна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.б.н.; тел.: +7-916-697-42-95, e-mail: isaeva.06@mail.ru

Кюрегян Карен Каренович — заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор РАН; тел.: +7-926-081-16-70, e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович — главный научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; заведующий лабораторией вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор; тел.: +7-926-876-19-46; e-mail: michmich2@yandex.ru



ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

О.Н. Щегловитова¹, Л.В. Колобухина^{1,2}, А.А. Бабаянц¹, И.С. Фролова¹, Е.И. Исаева¹, И.С. Кружкова^{1,2}, А.А. Самков², Н.А. Антипят², И.Н. Тюрин², А.Н. Наровлянский¹, Ф.И. Ершов¹

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

²Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

Features of the functioning of the innate and adaptive immunity system in patients with COVID-19 of the older age group

O.N. Scheglovitova¹, L.V. Kolobukhina^{1,2}, A.A. Babayants¹, I.S. Frolova¹, E.I. Isaeva¹, I.S. Kruzhkova^{1,2}, A.A. Samkov², N.A. Antipyat², I.N. Tyurin², A.N. Narovliansky¹, F.I. Ershov¹

¹ National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

² Infectious Diseases Clinical Hospital № 1 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

Резюме

Цель: характеристика активности врожденного, клеточного и адаптивного иммунитета у пациентов старшей возрастной группы с COVID-19.

Материалы и методы: лейкоциты крови пациентов индуцировали вирусом болезни Ньюкастла (α -интерферон), фитогемагглютинином (γ -интерферон), антигенами SARS CoV 2: RBD и S-белком; оценивали активность интерферона в культуре фибробластов человека и методом иммуноферментного анализа. В сыворотке крови определяли: IgG антитела к SARS-CoV-2 и аутоантитела к интерферону и к эндотелию кровеносных сосудов, используя монослой клеток пупочной вены человека. Статистическую обработку выполняли в программе Excel 2016.

Результаты: у пациентов старшей возрастной группы с тяжелой и среднетяжелой формами COVID-19 с осложненным течением выявлено снижение продукции α -интерферона и γ -интерферон в течение первых недель заболевания: 1-я неделя – $74,2 \pm 15,1$; 3-я неделя – $144,0 \pm 35,7$ ($p=0,01$); контроль – $266,6 \pm 82$ (относительно 3 недели $p=0,004$) и ИФН γ : 1-я неделя – $6,8 \pm 2$; 3-я неделя – $14,4 \pm 3,5$ ($p=0,03$); контроль – $28,87,15$ (относительно 3-й недели ($p=0,007$)). Выявлена сниженная продукция γ -интерферона лейкоцитами пациентов при индукции антигенами SARS-CoV-2 RBD и S-тримером по сравнению с вакцинированными пациентами. Антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке крови обнаруживались, начиная со 2-й недели заболевания, отмечен большой разброс показателей. Обнаружены аутоантитела к $\alpha 2$ -интерферону и к поверхностным антигенам эндотелия кровеносных сосудов человека.

Заключение: состояние врожденного иммунитета у пациентов старшей возрастной группы с тяжелой и среднетяжелой формой COVID-19 характеризовалось снижением активности системы интерферона. Отме-

Abstract

Goal. Characteristics of innate, cellular and adaptive immunity in patients of the older age group with COVID-19.

Materials and methods. Blood leukocytes were induced by Newcastle disease virus (α -interferon), phytohemagglutinin (γ -interferon), SARS CoV 2: RBD antigens and S-protein; interferon activity in human fibroblast culture and enzyme immunoassay were evaluated. In serum, IgG antibodies to SARS CoV2 and autoantibodies to interferon and to the endothelium of blood vessels were determined using a monolayer of human umbilical vein cells. Statistical processing was performed in Excel 2016.

Results. A decrease in the production of α -interferon and γ -interferon was revealed: 1 week -74.2 ± 15.1 ; 3 week -144.0 ± 35.7 ($p=0.01$); control – 266.6 ± 82 (relative to 3 weeks $p=0.004$) and IFN γ : 1 week -6.8 ± 2 ; 3 week -14.4 ± 3.5 ($p=0.03$); control – $28.87.15$ (relative to 3 weeks ($p=0.007$)). Decreased production of γ -interferon by leukocytes of patients with induction by SARS CoV2 RBD and S-trimer antigens was revealed. Antibodies to SARS CoV2 were detected starting from the 2nd week of the disease, a large spread of indicators was noted. Autoantibodies to $\alpha 2$ -interferon and to vascular surface antigens were detected.

Conclusion. The state of innate immunity in patients of the older age group with severe and moderate COVID-19 was characterized by a decrease in the activity of the interferon system. Decreased activity of cellular immunity to SARS CoV2 antigens was noted. Adaptive immunity was characterized by the development of an imbalance in the form of the appearance of autoantibodies to α -interferon and vascular endothelium.

чена сниженная активность клеточного иммунитета к антигенам SARS-CoV-2. Адаптивный иммунитет характеризовался разбросом в показателях продукции IgG антител к SARS-CoV-2 и развитием дисбаланса в виде появления аутоантител к α -интерферону и к эндотелию сосудов.

Ключевые слова: COVID-19, врожденный иммунитет, интерферон, аутоантитела к интерферону, аутоантитела к эндотелию сосудов.

Введение

Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19) — это высококонтагиозное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 с тяжелым острым респираторным синдромом. Большинство пациентов с легкой формой COVID-19 не нуждаются в госпитализации, однако в тяжелых случаях заболевания запускается системный воспалительный ответ, который сопровождается полиорганной дисфункцией, приводящей к полиорганной недостаточности и высокой смертности [1]. Вирусемия и развитие полиорганной недостаточности являются результатом дисбаланса работы системы врожденного иммунитета, что проявляется, в частности, развитием цитокинового шторма, с одной стороны, с другой стороны — подавлением коронавирусом адекватного функционирования системы врожденного иммунитета и, в частности, системы интерферона (ИФН), работа которой включает механизмы антивирусного действия [2] [3].

Иммунопатологический процесс при COVID-19 сопровождается нарушением функционирования адаптивного иммунитета, что приводит к продукции аутоантител к широкому спектру антигенов хозяина и появлению клинических симптомов, характерных для аутоиммунных состояний [4]. Существуют множественные механизмы для объяснения запускаемого вирусами аутоиммунитета, суть которых заключается в образовании антител к собственным антигенам. Это «молекулярная мимикрия», связанная с тем, что вирусы содержат эпитопы, схожие с эпитопами клеток организма; «bystander activation» — высвобождение эпитопов вследствие разрушительного действия на клетки суперпродукции провоспалительных цитокинов; «epitope spreading», связанное с тем, что при персистентной вирусной инфекции происходит длительное повреждение тканей и высвобождение эпитопов клеток [5]. Во всех этих случаях происходят презентация эпитопов антигенпрезентирующими клетками, активация аутореактивных Т-клеток и запускается процесс образования антител к собственным антигенам организма. Были высказаны предположения как о связи образования аутоантител при соматических аутоиммунных заболеваниях с вирусными инфекциями, так и о за-

Key words: COVID-19, innate immunity, interferon, autoantibodies to interferon, autoantibodies to vascular endothelium.

щитной роли вирусов, которая проявляется регуляцией иммунных процессов и подавлением развития аутоантител [6]. Аутоантитела против иммуномодуляторных белков (включая ИФН, цитокины, хемокины, компоненты комплемента, белки клеточной поверхности) изменяют нормальное функционирование иммунитета и повреждают вирусологический контроль в организме [7]. Специфические аутоантитела к ИФН- α исключают этот цитокин из системы противодействия организма коронавирусной инфекции.

Увеличивается число данных, подтверждающих ключевую патофизиологическую роль при COVID-19 изменения гомеостаза кровеносных сосудов [8]. Сосудистый эндотелий при физиологических условиях поддерживает гомеостаз организма путем регуляции иммунного надзора, воспалительного баланса, барьерной функции, гемодинамической стабильности и оптимального баланса тромботического и фибринолитического путей [9]. При COVID-19 клинические данные в совокупности с биомаркерами подтверждают нарушения в реализации этих функций [10] (Hasan K. Siddiqi). Морфологические и функциональные нарушения эндотелия сосудов при COVID-19 могут происходить как при инфицировании клеток эндотелия сосудов SARS-CoV-2, что было отмечено обнаружением вируса в эндотелии сосудов в аутоптатах умерших от COVID-19 людей, так и при контакте инфицированных вирусом клеток с клетками эндотелия, что было показано в экспериментах *in vitro* при кокультивировании инфицированных эпителиоцитов с клетками сосудистого эндотелия [11, 12]. С другой стороны, нельзя исключить, что эндотелий сосудов, взаимодействуя с SARS-CoV-2, вносит вклад в развитие цитокинового шторма в организме инфицированных людей, как это было показано в экспериментах на мышах при моделировании гриппозной инфекции [13]. Обнаружение маркеров активации в циркуляции (фактора вон Виллебранда (vWF), ингибитора активатора пламиногена (PAI1), молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, P-селектин)) подтверждает включение эндотелия сосудов в системный воспалительный ответ [14]. Аутоантитела к эндотелию сосудов (АЭС) были обнаружены при соматичес-

Таблица

ких заболеваниях, сопровождающихся васкулитами: системной красной волчанке, ревматоидном артрите, при болезни Кавасаки, болезни Бехчета, при этом отмечена корреляция между уровнями АЭС и активностью заболеваний [15]. В 2005 г. АЭС были обнаружены и в крови людей, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 [16].

Цель исследования — характеристика врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с COVID-19 тяжелой и среднетяжелой формами заболевания старшей возрастной группы.

Задачи исследования

1. Оценка состояния врожденного иммунитета по уровню активности системы интерферона.
2. Оценка состояния специфических клеточного и адаптивного иммунитета.
3. Оценка дисбаланса адаптивного иммунитета по уровню продукции антител к интерферону и эндотелию сосудов.

Материалы и методы исследования

Пациенты

В исследование были включены 39 человек, из них 20 поступили в Инфекционную клиническую больницу №1, с верифицированным диагнозом COVID-19 тяжелой и среднетяжелой формами заболевания. Кроме того, использованы образцы крови 19 человек, из них 7 имели в анамнезе за 3 месяца до исследования тяжелую и среднетяжелую формы COVID-19, а также 6 лиц, не болели коронавирусной инфекцией, и 6 лиц были вакцинированы вакциной «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак»). Пациенты с COVID-19 были в возрасте старше 65 лет и имели коморбидную патологию (табл.).

Тестирование активности интерферона

Во взвесь лейкоцитов крови (1×10^6 мл) в среде RPMI с 10% сыворотки эмбрионов коров вносили стандартные индукторы: вирус болезни Ньюкастла (ВБН, 25 инфекционных ед/клетку) для индукции ИФН- α , фитогемагглютинин (ФГА, 10 мкг/мл, «Панэко») для индукции ИФН- γ , антигенов SARS-CoV-2 RBD (2 мкг/мл) и S-тример, (2 мкг/мл). RBD был любезно предоставлен д.б.н. Д.В. Щебляковым из лаборатории иммунобиотехнологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи (НИЦЭМ), S-белок — рекомбинантный SARS-CoV-2 S-trimer (AtaGenix Laboratories). В качестве контроля использовали взвесь лейкоцитов без внесения индуктора (спонтанная продукция). В динамике культивирования при 37°C и 5% CO₂ отбирали образцы культуральной среды, которые хранили при -20° до тестирования.

Сопутствующие заболевания у наблюдаемых пациентов

Нозология	Количество человек
Гипертоническая болезнь	14
Сахарный диабет 2 типа	6
Атеросклеротический кардиосклероз	4
Ожирение 2–3 степени	3
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	2
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2
Хронический пиелонефрит. Кисты почек	2
Атеросклероз сосудов головного мозга	2
Ревматоидный артрит	1
Фибрилляция предсердий, постоянная форма	1
Постинфарктный кардиосклероз	1
Злокачественное образование предстательной железы	1
ХОБЛ	1
Хроническая ишемия головного мозга	1
Вторичный паркинсонизм неуточненный. Гипокинетический вариант	1
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда	1
Бронхиальная астма	1
Анемия	1

Тестировали активность ИФН в образцах по антивирусному действию в культуре диплоидных фибробластов человека по отношению к индикаторному вирусу энцефаломиокардита мышей. В лунки 96 луночных плат с монослоем клеток вносили двукратные разведения образцов, после 24 ч культивирования при 37°C и 5% CO₂ в лунки вносили 100 рабочих доз вируса и после следующего 24-часового культивирования учитывали активность ИФН. Активность выражали в единицах, обратных последнему разведению образцов, тормозящему на 50% развитие цитопатического действия 100 доз вируса.

Активность ИФН- γ тестировали в образцах культуральной среды, используя тест-системы фирмы «ВекторБест» в соответствии с инструкцией производителя.

Уровни IgG к SARS CoV2 тестировали в образцах сыворотки, используя тест-системы фирмы «ВекторБест» в соответствии с инструкцией производителя.

Выделение эндотелиальных клеток сосудов человека

Эндотелиальные клетки (ЭКПВЧ) выделяли из вен пупочных канатиков, полученных от здоровых женщин после нормальных родов по методу E.A. Jaffe в собственной модификации [17,18]. Культивиро-

вали ЭКПВЧ в среде 199 (Gibco) с добавлением 10% фетальной сыворотки (HyClone), эндотелиального фактора роста, гепарина (100 мкг/мл) и гентамицина (50 мкг/мл) в пластиковых флаконах при 37°C и 5% CO₂. После образования монослоя клетки ресуспендировали раствором трипсина с EDTA (Gibco) и засевали в лунки 96 луночных плат (2x10⁴ в лунку) в среде роста. Для работы использовали культуры только первого пассажа после образования монослоя.

Уровень антител к эндотелиальным клеткам сосудов человека определяли по методу [16]. Коротко, ЭКПВЧ (2x10⁴/лунку) после культивирования при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 ч фиксировали 0,2% глутаровым альдегидом в фосфатном буферном растворе (ФБР) в течение 10 мин при комнатной температуре и инкубировали с блокирующим буфером (1% БСА/0.1 М Трис в ddH₂O) в течение 60 мин при 37°C для предотвращения неспецифического связывания. После промывки монослоя ФБР/Твин 20 образцы сыворотки, разведенные в блокирующем буфере, начиная с 1:100 и далее двукратно, были внесены в лунки 96 луночных плат с монослоем эндотелиальных клеток и инкубированы в течение 2 ч при 37°C. После промывки лунок ФБР 100 мкл кроличьего античеловеческого IgG, меченного пероксидазой, были добавлены в каждую лунку и после экспозиции в течение 2 ч при 37°C и последующей промывки в лунки был добавлен раствор ТМВ на 15 мин и затем для остановки реакции добавлен 1М раствор соляной кислоты. Результаты учитывали в мультискане Antos 2020 при OD 450 нм. Активность выражали в единицах, обратных последнему разведению образцов.

Статистическая обработка результатов была выполнена в программе Excel 2016. Достоверность результатов оценивали в программе Excel 2016, p<0,05 – *, p<0,01 – **.

Результаты исследования

Госпитальные пациенты в подавляющем большинстве переносили COVID-19 с осложнениями, самым частым из которых являлась пневмония (85%).

Функциональную активность системы ИФН у пациентов охарактеризовали путем определения *in vitro* способности лейкоцитов крови пациентов продуцировать ИФН под воздействием стандартных индукторов ИФН-α и ИФН-γ (рис. 1, 2).

Продукция ИФН-α была снижена, начиная с 1-й недели от начала заболевания, достоверное увеличение отмечено к 3–4-й неделе и 3 месяцам. Показатели у контрольных пациентов достоверно отличались от показателей пациентов 3–4 недель. Однако только через 3 месяца от начала заболевания происходило восстановление продукции ИФН-α, так как не было достоверной разницы между показателями на сроке 3 месяца и контрольными. Ана-

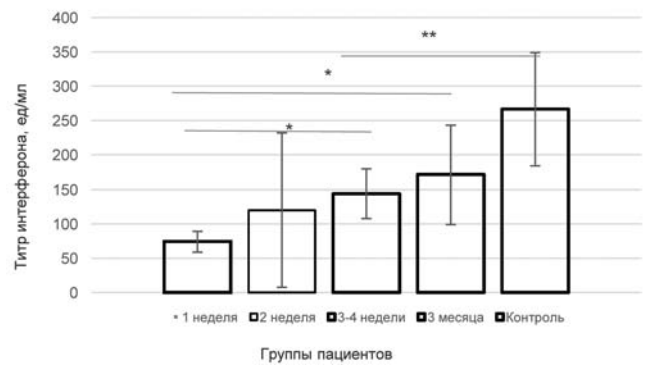


Рис. 1. Активность ИФН-α, продуцируемого лейкоцитами крови пациентов с COVID-19

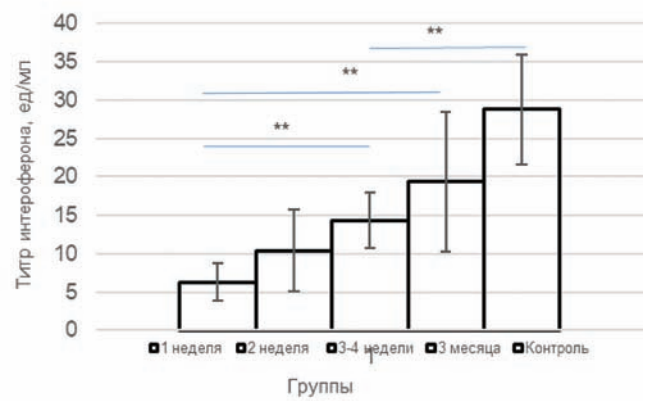


Рис. 2. Активность ИФН-γ, продуцируемого лейкоцитами пациентов с COVID-19

логичная закономерность отмечена в продукции ИФН-γ лейкоцитами крови пациентов: восстановление показателей до уровня контрольных происходило только к 3 месяцам от начала заболевания. Иммуноферментный анализ подтвердил более низкое содержание ИФН-γ в образцах, полученных от больных пациентов по сравнению с контрольными (данные не указаны). Полученные данные указывают на подавление функциональной активности системы ИФН у больных средней и тяжелой формой коронавирусной инфекции в ранние сроки после инфицирования. Далее исследовали способность лейкоцитов крови пациентов продуцировать ИФН-γ на активацию специфическим для SARS-CoV-2 антигеном RBD (рис. 3). Этот тест позволяет выявить активность антигенспецифического по отношению к SARS-CoV-2 клеточного иммунитета.

Уровень продукции ИФН-γ лейкоцитами крови, индуцированными RBD, был наименьшим в течение первых 3–4 недель от начала заболевания, затем его количество увеличивалось к 3 месяцам, однако было меньше, чем у вакцинированных пациентов. Похожие результаты были получены при исследовании продукции ИФН-γ на активацию лейкоцитов S-белком (данные не представлены).

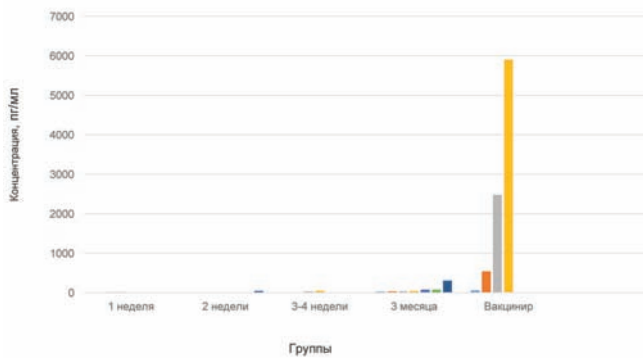


Рис. 3. Продукция ИФН- γ лейкоцитами крови пациентов с COVID-19 при индукции RBD

Уровни адаптивного специфического иммунитета к SARS-CoV-2 указывали на образование IgG, начиная со 2-й недели от начала заболевания, их количество увеличивалось, достигая более высоких значений к 3 месяцам (рис. 4).

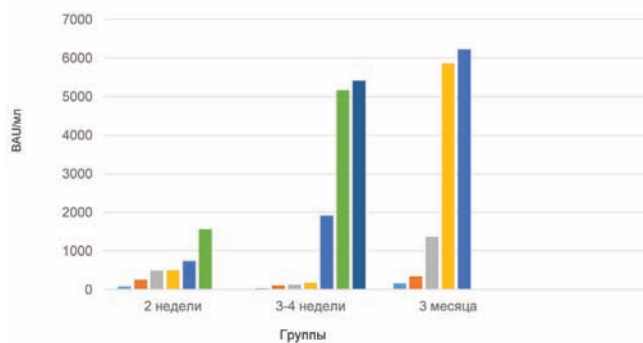


Рис. 4. Уровни специфических IgG антител в крови пациентов с COVID-19

Необходимо отметить, что и через 3 месяца после начала заболевания отмечался разброс в уровнях специфических антител в крови у пациентов и продукция низких показателей, по-видимому, связана с возрастными особенностями.

Далее исследовали присутствие и уровень аутоантител к ИФН- α 2 и клеткам эндотелия сосудов в крови пациентов с COVID-19 (рис. 5, 6).

Значимый уровень антител к ИФН- α 2 – 52 нг/л и 66 нг/мл был отмечен в крови 2 пациентов к 3-й неделе от начала заболевания (см. рис. 5). Это были пациенты 70 и 85 лет, женщина и мужчина. Эти результаты соответствуют данным, представленным в других исследованиях [7].

Антиэндотелиальные антитела (АЭА) были обнаружены в сыворотках крови людей через 1 неделю, 3–4 недели и 3 месяца после начала заболевания (см. рис. 6). Наиболее высокие показатели аутоантител отмечены через 3 недели, однако и через 3 месяца в сыворотке крови обнаруживались аутоантитела, хотя их показатели были ниже.

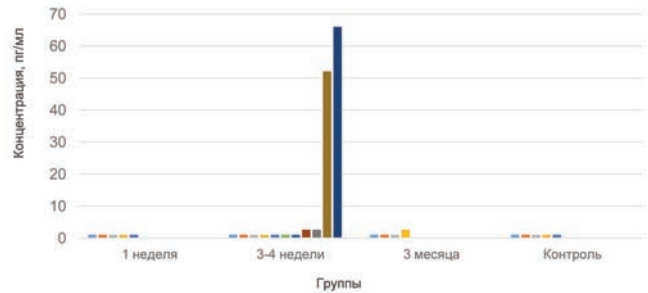


Рис. 5. Уровни продукции аутоантител к ИФН- α 2 у пациентов с COVID-19

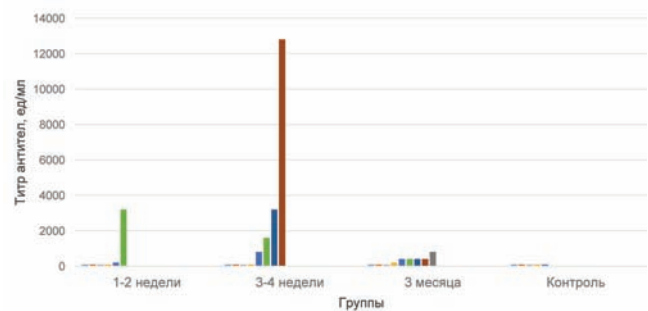


Рис. 6. Уровни продукции аутоантител к эндотелию сосудов у пациентов с COVID-19

В крови контрольных лиц АЭА обнаружены не были.

Обсуждение

В данное исследование были включены пациенты старшей возрастной группы – средний возраст составлял 65 лет. Тяжесть течения COVID-19 обусловлена острой дыхательной недостаточностью вследствие развития острого повреждения легких и наличием сопутствующих заболеваний. Тяжелое течение COVID-19 у таких пациентов объясняется также возрастным снижением функциональной активности разных систем организма, хроническим воспалением, дисбалансом продукции и действия цитокинов, нарушением аутофагии, резистентностью к инсулину, эпигенетической дисфункцией, сосудистыми нарушениями и в большой степени нарушениями в функционировании системы иммунитета [19]. Ряд авторов предположили, что тяжелое течение COVID-19 может зависеть в том числе от снижения синтеза клетками лиц старшей возрастной группы естественных микроРНК, которые комплементарны к ssvRNA генома SARS CoV2 и запускают его инактивацию и нейтрализацию [20]. При вирусной инфекции первая реакция организма включает в себя активацию неспецифического врожденного иммунитета. Система ИФН как часть врожденного иммунитета проявляет защитное действие, препятствуя распространению вируса по организму [21]. При COVID-19 вирус уклоняется от действия ИФН, подавляя как его выработку клетками организма,

так и его действие [22]. В данной работе у больных старшей возрастной группы была показана дисфункция системы ИФН, которая сопровождалась снижением способности лейкоцитов крови больных COVID-19 продуцировать ИФН на ранних стадиях заболевания. Биотест, используемый в исследовании, является интегральным показателем функциональной активности системы ИФН, так как он оценивает суммарное действие широкого спектра продуцируемых ИФНов. При этом биотест, характеризующий антивирусную активность, оказался более информативным, чем метод иммуноферментного анализа, который определяет количественное содержание только одного типа ИФН и не характеризует его функциональную активность.

Специфическая реакция организма на патоген определяется как клеточным иммунитетом, так и уровнем продукции специфических антител [23]. У пациентов с COVID-19 снижены показатели клеточного иммунитета на антигены SARS-CoV-2, уровни гуморального (адаптивного) иммунитета указывают на значительный разброс показателей. По-видимому, эта ситуация отражает дисбаланс в работе системы иммунитета у пациентов старшей возрастной группы с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания COVID-19.

Дисбаланс системы иммунитета прослеживается и при оценке развития аутоиммунитета. По данным литературы, антитела к ИФН- $\alpha 2$ обнаруживались у больных, лечившихся большими дозами ИФН- $\alpha 2$ или ИФН- β , при некоторых аутоиммунных заболеваниях, при этом в одних случаях они не оказывали существенного влияния на течение заболевания, тогда как другие случаи сопровождалась тяжелыми вирусными пневмониями [24]. Предположительно выработка аутоантител к ИФН- $\alpha 2$ обусловлена врожденными генетическими ошибками [25]. В данной работе у пациентов с COVID-19 старше 70 лет были обнаружены антитела к ИФН- $\alpha 2$, но не у контрольных пациентов. Обнаружение образования аутоантител к эндотелию сосудов в крови больных в данной работе является одним из объяснений и подтверждением дисфункции сосудов при COVID-19, что отмечено в работах [26]. Мишенями для аутоантител могут быть антигены и рецепторы клеточной мембраны эндотелия сосудов. Клетки эндотелия сосудов человека так же, как эпителиальные клетки легких, — основные мишени SARS-CoV-2, экспрессируют ACE2-рецептор [27]. Было показано на аутоптатах легких, что антитела больных COVID-19 окрашивали эндотелий сосудов, при этом в крови больных COVID-19 были обнаружены антитела к ACE2 и в большем проценте случаев у больных тяжелыми формами. [28]. Мишенями для АЭС могут быть и молекулы клеточной адгезии, экспрессируемые клетками эндотелия сосудов.

VE-кадхерин — трансмембранный белок, поддерживающий интеграцию эндотелиальных клеток артерий, вен, лимфатических сосудов. Антитела к экстраклеточному домену VE-кадхерина могут вызывать нарушение межклеточной интеграции, что приводит к увеличению проницаемости сосудов, характерных для воспалительных заболеваний, сепсиса [29]. Аутоантитела к VE-кадхерину эндотелия сосудов обнаружены у больных аутоиммунными заболеваниями с выраженными васкулитами: ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системном склерозе, при этом при разных аутоиммунных заболеваниях антитела обладали специфичностью к разным фрагментам молекулы VE-кадхерина [30].

Заключение

Результаты исследования позволили выявить взаимосвязь между возрастом пациентов с COVID-19 и особенностями функционирования врожденного и адаптивного иммунитета. Тяжелое и среднетяжелое течение COVID-19 у пациентов старшей возрастной группы сопровождалось снижением активности системы интерферона — одного из важнейших составляющих врожденного иммунитета и снижением активности клеточного иммунитета. Адаптивный иммунитет характеризовался разбросом в показателях уровня продукции IgG и развитием дисбаланса в виде появления аутоантител к ИФН- $\alpha 2$ и к эндотелию кровеносных сосудов.

Соблюдение этических стандартов

Исследование одобрено этическим комитетом Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы (протокол № 1 от 11 января 2021 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 056-00119-21-00).

Литература

1. Iwasaki M. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications / M. Iwasaki, J. Saito, H. Zhao, A. Sakamoto, K. Hirota, D. Ma // *Inflammation*. — 2021. — Vol. 44, № 1. — P. 13-34.
2. Jose R.J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation / R.J. Jose, A. Manuel // *Lancet Respir Med*. — 2020. — Published Online April 27, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2):E46 – E47.
3. Наровлянский, А.Н. Система интерферона при COVID-19 // А.Н. Наровлянский [и др.] // *Иммунология*. — 2022. — Т. 43. С. 245 – 254.
4. Yazdanpanah N. Autoimmune complications of COVID-19 / N. Yazdanpanah, N. Rezaei // *J Med Virol*. — 2022. — V. 94. — P. 54 – 62.

5. Smatti M. K. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms / M. K. Smatti, F. S. Cyprian, G. K. Nasrallah, A. A. Al Thani, R. O. Almishal, H. M. Yassine, // *Viruses*. — 2019. — V.11. — P. 762 doi:10.3390/v11080762.
6. Eric Y. W. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 / E. Y. Wang, T. Mao, J. Klein, Y. Dai, et al. // *Nature*. — 2021. — V. 595. — P. 283–288.
7. Zhou W. Auto-antibodies against type I IFNs are associated with severe COVID-19 pneumonia / W. Zhou, W. Wang // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. — 2021. — V6, № 1. — P. 96.
8. Sardu C. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence / C. Sardu, J. Gambardella, M. B. Morelli, X. Wang, R. Marfella, G. Santulli // *J. Clin. Med.* — 2020. — 9. — 1417.
9. Каде, А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия/ А.Х. Каде [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — № 11 (часть 3) — С. 611–617.
10. Siddiqi H. K. COVID-19 – A vascular disease / H. K. Siddiqi, P. Libby, P. M. Ridker // *Trends in Cardiovascular Medicine*. — 2021. — V.31. — P. 1–5.
11. Varga S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / S. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker, et al. // *www.thelancet.com*. — 2020. — V. 39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30917-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30917-X)
12. Wang P. A cross-talk between epithelium and endothelium mediates human alveolar – capillary injury during SARS-CoV-2 infection/ P. Wang, R. Luo, M. Zhang, Y. Wang, et al // *Cell Death and Disease*. — 2020. — V.11. — P. 1042-1059.
13. Teijaro J. R. Endothelial Cells Are Central Orchestrators of Cytokine Amplification during Influenza Virus Infection / J. R. Teijaro, K. B. Walsh, S. Cahalan, D. M. Fremgen, E. Roberts, F. Scott, E. Martinborough, R. Peach, M. B.A. Oldstone, I, H. Rosen // *Cell*. — 2011. — V. 146. — P. 980–991.
14. Escher R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / N. Breakey, B. Lammle // *Thromb. Res.* — 2020. — V.190. — P. 62.
15. Belizna C. Specificity, pathogenecity, and clinical value of antiendothelialcell antibodies/ C. Belizna, J. Willem, C. Tervaert // *Semin Arthritis Rheum*. — 1997. — V. 27, № 2. — P. 98-109.
16. Y-H. Yang. Autoantibodies Against Human Epithelial Cells and Endothelial Cells After Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus Infection / Y-H. Yang, Y-H. Huang, Y-H. Chuang, C-M. Peng, L.-C. Wang, Y.-T. Lin, B.-L. Chiang // *Journal of Medical Virology*. — 2005. — V.77. — P. 1–7.
17. Jaffe E.A. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria / E.A. Jaffe, R.L. Nachman, C.G. Becker, C.R. Minick // *J. Clin. Invest.* — 1973. — V.52. — P. 2745–2756.
18. Scheglovitova O.N. Differences in functional activity of cultured human vascular endothelial cells derived from various donors / O.N. Scheglovitova, N.N. Skliankina, N.V. Boldyreva // *Cell and Tissue biology*. — 2011. — V.5, N4. — P. 353-357.
19. Dou, Y. A Geroscience Approach to Preventing Pathologic Consequences of COVID-19/ Y. Dou, S. Fatemi, M. Darvas, M. Gale, W. Ladiges // *J. of Interf. and Cytok. Res.* — 2020. — V. 40, № 9. — P. 433-437.
20. Hill, J. M. microRNA, the Innate-Immune System and SARS-CoV-2 / J. M. Hill, W. J. Lukiw // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2022, — V. 12. — Article 887800.
21. Ершов, Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. — М.: Медицина, 1996. — С. 1–240.
22. Zhang, J. Virus Caused Imbalance of Type 1 IFN response and inflammation in COVID-19 / C. Zhao, W. Zhao // *Front. Immunol.* — 2021. — V.12. — Article 663769.
23. Logunov D. Y. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D. Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov, A. I. Tukhvatulin et al. // *Lancet*. — 2020. — V. 397. — P. 671–81
24. Walter J. E. Broad-spectrum antibodies against self-antigens and cytokines in RAG deficiency / J. E. Walter, B. R. Lindsey, K. Csomos, J. M. Rosenberg et al // *Clin. Invest.* — 2015. — V. 125, № 11. — P. 4135–4148.
25. Zhang Q. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 / Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu, J. Le Pen, M. Moncada-Velez et al. // *Science*. — 2020. — V. 370. — P. 422.
26. M. P. Nagele M. P., Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications / M. P. Nagele, B. Haubner, F. C. Tanner, F. Ruschitzka, A. J. Flammer // *Atherosclerosis*. — 2020. — V. 314. — P. 58-62.
27. Li M.-Y.. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / M.-Y. Li, L. Li, Y. Zhang, X.-S. Wang // *Infectious Diseases of Poverty*. — 2020. — V. 9. — P.45.
28. Casciola-Rosen L. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19 / L. Casciola-Rosen, D. R. Thiemann, F. Andrade, M. I. Trejo Zambrano, I. J. E. Hooper et al. Preprint. 2020 Oct 15. doi: 10.1101/2020.10.13.20211664.
29. Gulino D. Alteration of endothelial cell monolayer integrity triggers resynthesis of vascular endothelium cadherin / D. Gulino, E. Delachanal, E. Concord et al. // *J Biol Chem*. — 1998. — V. 273, № 29. — P. 786–29,793.
30. Blaise S. Soluble vascular endothelial-cadherin and auto-antibodies to human vascular endothelial cadherin in human diseases: Two new biomarkers of endothelial dysfunction / S. Blaise, H. Polena, I. Vilgrain // *Vascular Medicine*. — 2015. — V. 20, № 6. — P. 557-565.

References

- Masae Iwasaki, Junichi Saito, Hailin Zhao, Atsuhiko Sakamoto, Kazuyoshi Hirota, and Daqing Ma 1, "Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications» *Inflammation*. 2020 DOI: 10.1007/s10753-020-01337-3.
- Jose RJ, Manuel A. "COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation». *Lancet*, 2020. *Respir Med* 8:E46–E47
- Narovlyanskij A.N., Ershov F.I., Sanin A.V., Pronin A.V. Sistema interferona pri COVID-19. *Immunologiya*. 2022; 43 (3): 245-254. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-3-245-254>
- N. Yazdanpanah, N. Rezaei «Autoimmune complications of COVID 19», *J Med Virol*. 2022; 94:54–62
- Maria K. Smatti, Farhan S. Cyprian, Gheyath K. Nasrallah, Asmaa A. Al Thani, Ruba O. Almishal and Hadi M. Yassine, «Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms», *Viruses* 2019, 11, 762; doi:10.3390/v11080762 www.mdpi.com/journal/viruses
- Eric Y Wang, Tianyang Mao, Jon Klein, Yile Dai, et al. «Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19» *Nature*. 2021 Jul; 595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y.
- Weilin Zhou, Wei Wang "Auto-antibodies against type I IFNs are associated with severe COVID-19 pneumonia" *Signal*

Transduction and Targeted Therapy (2021) 6:96 ; <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00514-6>

8. Celestino Sardu 1,2,y, Jessica Gambardella 3,4,y, Marco Bruno Morelli 4,5,y, Xujun Wang 4, Ra_aele Marfella 1 and Gaetano Santulli 3,4,5 «Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence» J. Clin. Med. 2020, 9, 1417-39;

9. Kade A.H. Zanin S.A. Gubareva E.A. Turovaya A.YU Bogdanova YU.A Apsalyamova S.O Merzlyakova S.N «Fiziologicheskie funktsii sosudistogo endoteliiya». Fundamental'nye issledovaniya. – 2011. – № 11 (chast' 3) – S. 611-617

10. Hasan K. Siddiqi, Peter Libby, Paul M Ridker «COVID-19 – A vascular disease» Trends in Cardiovascular Medicine 31 (2021) 1 – 5

11. Susanna Varga, Andreas J Flammer, Peter Steiger, Martina Haberecker, et al. «Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19». www.thelancet.com Vol 395 May 2, 2020. Published Online April 15, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30917-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30917-X)

12. P. Wang, Ronghua Luo, Min Zhang, Yaqing Wang, et al «A cross-talk between epithelium and endothelium mediates human alveolar – capillary injury during SARS-CoV-2 infection» Cell Death and Disease (2020) 11:1042

13. John R. Teijaro,1,5 Kevin B. Walsh,1,5 Stuart Cahalan,2 Daniel M. Fremgen,1 Edward Roberts,3 Fiona Scott,4 Esther Martinborough,4 Robert Peach,4 Michael B.A. Oldstone,1, * and Hugh Rosen2, «Endothelial Cells Are Central Orchestrators of Cytokine Amplification during Influenza Virus Infection», Cell 2011, 146, 980 – 991

14. R. Escher, N. Breakey, B. Lammler, Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thromb. Res. 190, 62 (2020).

15. Cristina Belizna, Jan Willem Cohen Tervaert, «Specificity, pathogenicity, and clinical value of antiendothelial cell antibodies» Semin Arthritis Rheum. 1997 Oct;27(2):98-109. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80010-8.

16. Yao-Hsu Yang, Yu-Hui Huang, Ya-Hui Chuang, Chung-Min Peng, Li-Chieh Wang, Yu-Tsan Lin, and Bor-Luen Chiang. «Autoantibodies Against Human Epithelial Cells and Endothelial Cells After Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus Infection» Journal of Medical Virology 77:1 – 7 (2005)

17. E.A. Jaffe, R.L. Nachman, C.G. Becker, C.R. Minick, Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria, J. Clin. Invest. 52 (1973) 2745 – 2756. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI10747023>

18. Scheglovitova O.N. Skliankina NN, Boldyreva NV «Differences in functional activity of cultured human vascular

endothelial cells derived from various donors» Cell and Tissue biology 2011, V5, N4, 353-357

19. Yan Dou,1 Soroosh Fatemi,1 Martin Darvas,2 Michael Gale, Jr.,3 and Warren Ladiges1 «A Geroscience Approach to Preventing Pathologic Consequences of COVID-19» J. of Interf. And cytok. Res. Volume 40, Number 9, 2020 DOI: 10.1089/jir.2020.29018.dou

20. James M. Hill, Walter J. Lukiw. microRNA, the Innate-Immune System and SARS-CoV-2 Front. Cell. Infect. Microbiol., 2022, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.887800>

21. F.I. Ershov «Sistema interferona v norme i pri patologii», Medicina, 1996, 240 s.

22. Jintao Zhang, Chunyuan Zhao, Wei Zhao. «Virus Caused Imbalance of Type 1 IFN response and inflammation in COVID-19». Front. Immunol., 2021, 12 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.633769>.

23. Denis Y Logunov*, Inna V Dolzhikova*, Dmitry V Shchelyakov, Amir I Tikhvatulin « Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia» www.thelancet.com Published online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

24. J. E. Walter et al., Broad-spectrum antibodies against self-antigens and cytokines in RAG deficiency. J. Clin. Invest. 125, 4135 – 4148 (2015). doi: 10.1172/JCI80477; pmid: 26457731

25. Q. Zhang et al., «Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19». Science 370, eabd4570 (2020). doi: 10.1126/science. abd4570

26. Matthias P. Nagele, Bernhard Haubner, Felix C. Tanner, Frank Ruschitzka, Andreas J. Flammer «Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications» Atherosclerosis, Volume 314, December 2020, Pages 58-62

27. Meng-Yuan Li, Lin Li, Yue Zhang, Xiao-Sheng Wang, «Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues» Infectious Diseases of Poverty (2020) 9:45 <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>

28. Casciola-Rosen L. IgM autoantibodies recognizing ACE2 are associated with severe COVID-19 / L. Casciola-Rosen, D. R. Thiemann, F. Andrade, M. I. Trejo Zambrano, J. E. Hooper et al. Preprint. 2020 Oct 15. doi: 10.1101/2020.10.13.20211664.

29. Gulino D, Delachanal E, Concord E, et al. «Alteration of endothelial cell monolayer integrity triggers resynthesis of vascular endothelium cadherin.» J Biol Chem 1998; 273: 29,786 – 793.

30. Sophie Blaise, Helena Polena and Isabelle Vilgrain «Soluble vascular endothelial-cadherin and auto-antibodies to human vascular endothelial cadherin in human diseases: Two new biomarkers of endothelial dysfunction», Vascular Medicine · June 2015, 1 – 9. DOI: 10.1177/1358863X15591201.

Авторский коллектив:

Щегловитова Ольга Николаевна – руководитель лаборатории противовирусного иммунитета Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)193-61-43, e-mail: scheglovitova@yandex.ru

Колобухина Людмила Васильевна – руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи; врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)490-14-15, e-mail: lkolobuchina@yandex.ru

Бабаянц Алла Артемовна – старший научный сотрудник лаборатории противовирусного иммунитета Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, к.м.н.; тел.: 8(495)193-61-43

Фролова Ирина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории противовирусного иммунитета Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи; тел.: 8(495)193-61-43

Исаева Елена Ивановна – ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, к.м.н.

Кружкова Ирина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи; врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)490-14-15, e-mail: irina-kru@yandex.ru

Самков Алексей Александрович – заместитель главного врача по медицинской части Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)490-14-40, e-mail: a.a.samkov@yandex.ru

Антипят Наталья Александровна – заместитель главного врача по медицинской части Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)490-14-40, e-mail: natadoc70@bk.ru

Тюрин Игорь Николаевич – главный врач Инфекционной клинической больницы № 1, тел.: 8(495)942-46-20, e-mail: tyurin.dti@yandex.ru

Наровлянский Александр Наумович – руководитель отдела интерферонов Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)193-43-06, e-mail: narovl@yandex.ru

Ершов Феликс Иванович – главный научный сотрудник Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(499)193-61-91, e-mail: felixershov@gmail.com



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОВ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ В СОСТАВЕ РЕЗИСТОМА ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРХАНГЕЛЬСКА С УЧЕТОМ ТЯЖЕСТИ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19

Е.А. Кригер¹, А.В. Павленко², Ю.П. Есин², А.Л. Архипова², С.Н. Ковальчук², Л.Л. Шагров¹, Н.И. Белова¹, Н.П. Цыварева¹, А.В. Кудрявцев¹, Е.Н. Ильина²

¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

²Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины, Москва, Россия

Prevalence of antibiotic resistance genes in resistome of adult residents of arkhangel'sk with regard to the severity of COVID-19

E.A. Krieger¹, A.V. Pavlenko², Yu.P. Esin², A.L. Arkhipova², S.N. Kovalchuk², L.L. Shagrov¹, N.I. Belova¹, N.P. Tsyvareva¹, A.V. Kudryavtsev¹, E.N. Ilina²

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценить распространённость генов устойчивости к антибиотикам в составе резистома взрослых жителей Архангельска с учётом тяжести перенесённой новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы: поперечное исследование проведено с октября по ноябрь 2022 г. (через 2,5 года от начала пандемии COVID-19) с участием случайной выборки (N=455) населения Архангельска в возрасте 42–76 лет. Процедура исследования включала опрос, определение иммуноглобулинов G к белкам вируса SARS-CoV-2 и выявление генов устойчивости к антибиотикам в образцах кала методом полимеразной цепной реакции.

Результаты: практически все участники (98,5%) имели хотя бы 1 ген устойчивости к антибиотикам, у 5,6% выявлены детерминанты резистентности сразу к 3 классам антибиотиков. Распространённость генов устойчивости к макролидам составила 98,5%, к бета-лактамам – 29,0%, к гликопептидам – 16,0%. Гены резистентности к бета-лактамам чаще выявлялись среди участников, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19 (44,8%), и среди лиц, часто болеющих острыми респираторными инфекциями (50,0%). Вакцинированные против SARS-CoV-2 (26,6%) и участники с сердечно-сосудистыми заболеваниями (17,0%) реже имели гены резистентности к бета-лактамам.

Заключение: выявлена высокая распространённость генов устойчивости к антибиотикам в составе резистома взрослых жителей Архангельска. Определена связь между резистентностью к бета-лактамам и тяжестью перенесённой COVID-19. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации протоколов стартовой антибиотикотерапии и принятия решений, связанных с назначением антимикробных препаратов различным категориям взрослого населения.

Ключевые слова: резистом, антибиотикорезистентность, гены устойчивости к антибиотикам, COVID-19.

Abstract

Objective: to estimate the prevalence of antibiotic resistance genes in the resistome of adult residents of Arkhangelsk with regard to the severity of the novel coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted between October and November 2022 (2.5 years after the start of the COVID-19 pandemic) on a random sample (N=455) of Arkhangelsk population aged 42-76 years. The data collection involved a questionnaire survey, assessment of immunoglobulins G to S-, S2, N-proteins of SARS-CoV-2 and detection of antibiotic resistance genes in fecal samples by polymerase chain reaction.

Results. Almost all participants (98.5%) had at least one antibiotic resistance gene, the resistance determinants to three classes of antibiotics simultaneously were detected in 5.6%. The prevalence of resistance genes to macrolides was 98.5%, to beta-lactams – 29.0%, and to glycopeptides – 16.0%. Antibiotic resistance genes to beta-lactams were more prevalent among participants who had previously been hospitalized for COVID-19 (44.8%) and among those having had frequent acute respiratory infections (50.0%). Individuals vaccinated against SARS-CoV-2 (26.6%) and participants with cardiovascular diseases (17.0%) were less likely to have beta-lactam resistance genes.

Conclusion. The high prevalence of antibiotic resistance genes has been revealed in the resistome of adult residents of Arkhangelsk. We determined the association between resistance to beta-lactams and COVID-19 severity. The study results could be used to improve the protocols of antibiotic therapy and to guide a decision-making related to the antibiotic prescription in adults.

Key words: resistome, antibiotic resistance, antibiotic resistance genes, COVID-19.

Введение

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой здравоохранения. За счёт распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью некоторые инфекции становятся трудноизлечимыми, что, в свою очередь, приводит к росту числа осложнений и неблагоприятных исходов, а также требует значительных экономических затрат на лечение [1]. Согласно прогнозам, в ближайшие 30 лет антибиотикорезистентность может стать причиной более 10 млн летальных исходов, что превышает прогнозируемые показатели смертности от онкологических заболеваний (8,2 млн), сахарного диабета (1,5 млн) и других причин [2].

Антибиотикорезистентность микроорганизмов кодируется комплексом генов устойчивости к антибиотикам (antibiotic resistance genes – ARGs), которые распространены не только среди патогенных бактерий, но и среди представителей нормальной микрофлоры. Микробиота кишечника содержит более 5 млн генов, что в десятки раз превышает количество генов в геноме человека. Гены, заключённые в микробных клетках, в совокупности образуют бактериальный пангеном. Часть пангенома, содержащая ARGs, называется резистомом [3]. Резистом формируется в раннем детстве. Количество и разнообразие ARGs положительно коррелирует с возрастом, наличием ожирения, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), воспалительных заболеваний кишечника [4]. Примечательно, что резистом может содержать гены резистентности к антибиотикам, которых человек никогда не получал [5].

ARGs естественным образом присутствуют в бактериальных сообществах, обеспечивая природную резистентность или низкую чувствительность к антибиотикам [6]. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть приобретена в результате мутаций, происходящих в бактериальных геномах [7]. Мутации могут затрагивать 1 или несколько генов, кодирующих аналогичные процессы в бактериальной клетке. В результате микроорганизмы могут приобретать устойчивость к одному или нескольким антимикробным препаратам, например, к антибиотикам, имеющим общую молекулярную мишень [8]. Кроме того, ARGs могут быть получены в результате обмена генетическим материалом с транзитными микроорганизмами, попадающими в желудочно-кишечный тракт из внешней среды [9]. Бактерии обмениваются генетическим материалом посредством мобилома, состоящего из плазмид, фагов, транспозонов, интегронов и других мобильных генетических элементов, способных осуществлять гори-

зонтальный перенос генов [5, 10]. Обмен ARGs легко осуществляется в кишечнике, где множество микроорганизмов находятся в тесном контакте друг с другом.

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам может быть обусловлена различными механизмами: изменением проницаемости клеточной стенки бактерий, активацией систем выведения антибиотика из бактериальной клетки (эффлюкс), модификацией химической структуры компонентов бактериальной клетки, являющихся мишенью для антибиотика (модификация мишени), продукцией гидролизующих ферментов, уменьшающих способность антибиотиков связываться с мишенью или инактивирующих антибактериальные свойства препаратов [11]. К таким ферментам относятся бета-лактамазы, катализирующие расщепление бета-лактамного кольца пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов и карбапенемов. По структуре бета-лактамазы делятся на ферменты серинового типа, содержащие в активном центре аминокислотный остаток серина, и металло-бета-лактамазы с наличием в активном центре атомов цинка [12]. К сериновым бета-лактамазам относятся ферменты ограниченного спектра действия типа TEM, SHV и расширенного спектра действия типа CTX-M (cefotaxime-beta-lactamase), AmpC (Ambler class C beta-lactamase), DHA (dhahran beta-lactamase), GES (Guiana extended-spectrum-beta-lactamase), KPC (klebsiella pneumoniae carbapenemase), OXA (oxacillinase), к металло-бета-лактамазам – ферменты типа IMP (imipenemase), NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase), VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase). Бета-лактамазы различаются по способности к гидролизу разных антимикробных препаратов и чувствительности к ингибиторам бета-лактамаз. Гены, кодирующие бета-лактамазы (*bla* гены), могут иметь плазмидную и хромосомную локализацию. Плазмидная локализация обеспечивает наиболее быструю горизонтальную передачу генов, что является одним из ведущих механизмов распространения антибиотикорезистентности [13].

Распространённость бактерий, устойчивых к основным классам антибиотиков (бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны, аминогликозиды), варьирует в разных странах от 65 до 82% [1]. Нерациональное и избыточное использование антибиотиков в медицине и ветеринарии, неадекватный режим дозирования, широкое их применение в пищевой промышленности и животноводстве способствуют появлению и селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, которые могут быстро распространяться в окружающей среде [14].

Ситуация с антибиотикорезистентностью усугубилась в период пандемии новой коронавирус-

ной инфекции (COVID-19) в связи с увеличением использования антимикробных препаратов по всему миру [15]. По результатам исследований COVID-19 сопровождалась бактериальными осложнениями более чем в 50% случаев, антибиотики получали от 66% до 95% госпитализированных больных [16, 17]. В резистоме реконвалесцентов COVID-19, получавших антибиотикотерапию, отмечалось увеличение количества и разнообразия ARGs, среди которых преобладали гены устойчивости к бета-лактамам антибиотикам [18]. Также обнаруживались гены устойчивости к макролидам, тетрациклам, аминогликозидам и полимиксинам [18]. Помимо этого, у получавших антибиотики реконвалесцентов COVID-19 отмечалось значительное увеличение количества мобильных генетических элементов, что, в свою очередь, увеличивало вероятность горизонтального переноса и объясняло большое разнообразие ARGs [18]. Исследования показали, что ARGs, полученные в результате приёма антибиотиков, могут сохраняться в резистоме в течение нескольких лет [19]. В связи с этим потенциальной угрозой может стать распространение реконвалесцентами COVID-19 ARGs, приобретённых в результате антибактериальной терапии или обмена генами с госпитальной флорой [14, 18]. Изучение кишечного резистома в постковидный период поможет определить ведущие механизмы формирования резистентности и адаптировать специфическое лечение бактериальных инфекций.

Цель исследования — оценить распространённость генов устойчивости к антибиотикам в составе резистома взрослых жителей Архангельска с учётом тяжести перенесённой COVID-19.

Материалы и методы исследования

Участники исследования

Сбор образцов и данных проводился в период с 3 октября по 10 ноября 2022 г. на базе Северного государственного медицинского университета (СГМУ) (Архангельск) под руководством Научно-исследовательского института системной биологии и медицины Роспотребнадзора (Москва).

К участию в исследовании приглашены 1005 мужчин и женщин в возрасте 42–76 лет, случайная выборка взрослого населения Архангельска, принимавшего участие в исследовании сердечно-сосудистых заболеваний «Узнай своё сердце» в 2015–2017 гг. и предоставившего разрешение команде исследования в Архангельске на доступ к медицинским данным, а также использование персональных и контактных данных для приглашения к участию в других исследованиях. Дизайн исследования «Узнай своё сердце» и способ формирования выборки подробно пред-

ставлены в публикации S. Cook [20]. Из числа приглашённых 463 человека согласились принять участие в исследовании резистома, отклик составил 46,1%. Процедура участия в исследовании включала опрос, сбор образцов крови и кала, которые проводились в клинко-диагностической поликлинике СГМУ. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в данном исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом СГМУ (протокол № 07/09-2022 от 28.09.2022 г.).

Образцы 8 участников были исключены из финального анализа ввиду объективных проблем (ингибирование), возникших на стадии генетического тестирования материала. Таким образом, исследуемая группа составила 455 человек.

Сбор данных

В ходе опроса участников собирались сведения о наличии хронических заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспалительные заболевания кишечника, заболевания почек, онкологические заболевания), частоте заболевания острыми респираторными инфекциями (ОРВИ), приёме антимикробных препаратов в течение 6 месяцев, предшествующих участию в исследовании, вредных привычках (курение, алкоголь). В отношении курения участники исследования были разделены на никогда не куривших, прекративших курить и курящих в настоящее время, по частоте употребления алкоголя — на не употребляющих алкоголь, употребляющих алкоголь в среднем реже 1 раза в неделю, 1 раз в неделю, 2 и более раза в неделю.

Сбор биообразцов и лабораторные исследования

Процедура обследования участников включала сбор образцов кала и забор крови.

После получения согласия на участие в исследовании каждый участник получил подробную инструкцию по сбору образца кала. Перед забором образца кала участники исследования не принимали сорбенты или слабительные средства, ректальные свечи на жировой основе, ферменты и другие препараты, влияющие на процессы переваривания и всасывания. Образец кала доставлялся в лабораторию СГМУ в течение 24 ч после дефекации. Хранение образца до момента доставки в СГМУ осуществлялось в холодильнике при температуре +4°C. После доставки в лабораторию СГМУ образец кала помещали в криопробирки, замораживали при -80°C.

Забор крови проводили натощак. Вакутэйнеры с кровью центрифугировали с получением образ-

цов сыворотки, которые аликвотировали в стрипованные пробирки, замораживали и хранили при -80°C .

Замороженные образцы кала и сыворотки транспортировали в Москву в криоконтейнерах на сухом льду, с поддержанием температурного режима на уровне не выше -50°C .

Перед выделением ДНК навеску кала массой 200–300 мг гомогенизировали в 500 мкл стерильного физиологического раствора с использованием прибора Bead beater. Выделение тотальной ДНК проводили из 100 мкл гомогената с помощью набора «НК-магнит» производства НПФ «Литех», согласно протоколу изготовителя, на автоматической выделительной станции KingFisher Flex (Thermo Fisher Scientific, США). Для определения концентрации ДНК использовался спектрофотометр UV-Vis NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США).

Выявление ARGs проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реактивов «РЕЗИСТОМ КОМПЛЕКС ESKAPE-V», производства НПФ «Литех» на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) с последующей интерпретацией результатов согласно рекомендациям фирмы-производителя. Исследование включало гены, кодирующие бета-лактамазы: $bla_{\text{CTX-M-типа}}$, bla_{DHA} , bla_{GES} , bla_{IMP} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , $bla_{\text{OXA-10}}$, $bla_{\text{OXA-23}}$, $bla_{\text{OXA-40}}$, $bla_{\text{OXA-48}}$, $bla_{\text{OXA-51}}$, bla_{VIM} ; ген метициллин-резистентности $mecA$, кодирующий пенициллин-связывающий белок PBP2A; гены резистентности к макролидам $ermB$ (erythromycin ribosomal methylase) и mef (macrolide efflux), гены резистентности к гликопептидам/ванкомицину ($vanA$ и $vanB$); плазмидные гены устойчивости к полимиксинам mcr (mobilized colistin resistance).

Сыворотка крови использовалась для определения уровня антител (иммуноглобулинов G) к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain – RBD) и S2-субъединице Спайк(S)-белка и нуклеокапсидному(N)-белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производителя НПФ «Литех» (Россия).

Сбор данных о COVID-19

Сведения о перенесённом COVID-19, включая факт госпитализации, и о вакцинации против SARS-CoV-2 были получены из Федерального регистра переболевших COVID-19 и Федерального регистра вакцинированных от COVID-19 соответственно на основании предоставленных информированных согласий на доступ к медицинским данным. Наличие у участников исследования серологических маркёров перенесённой COVID-19 (антитела к N-белку и S2-субъединице S-белка ви-

руса) при отсутствии сведений о перенесённом заболевании в Федеральном регистре переболевших COVID-19 расценивалось как заболевание, перенесённое в бессимптомной/лёгкой форме.

Статистический анализ данных

Качественные признаки приведены в виде абсолютных частот и процентных долей, количественные данные, имеющие непараметрическое распределение, – в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей. Сравнения качественных характеристик участников, разделенных на группы по тяжести перенесённой COVID-19 и наличия генов резистентности к антибиотикам, проведены с использованием теста χ^2 Пирсона. Расчёты проведены с помощью пакета статистических программ SPSS v.23 (IBM).

Результаты исследования

Медиана возраста участников составила 59 (51; 67) лет, 61,8% – женского пола. Серологические маркёры перенесённой COVID-19 обнаружены у 96,7% (440/455) участников, 37,3% (164/440) из них внесены в Федеральный регистр переболевших COVID-19. 2 из 166 участников, переболевших COVID-19 согласно данным регистра, на момент обследования не имели антител к вирусу. Более половины серопозитивных участников (62,7%, 276/440) не были зарегистрированы как переболевшие COVID-19 и, вероятно, переболели бессимптомно или в лёгкой форме, не потребовавшей обращения за медицинской помощью. С учётом бессимптомных форм общее количество переболевших COVID-19 среди участников исследования составило 442 (97,1%).

Симптоматические формы заболевания чаще отмечались у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и реже у лиц с заболеваниями почек (табл.1). Частота случаев COVID-19, требующих госпитализации, увеличивалась с возрастом и была самой высокой в возрастной группе 70–76 лет. Участники с ожирением реже госпитализировались по поводу COVID-19.

Гены устойчивости к антибиотикам определены в 98,5% ($n=448$) образцов. ARGs к 1 классу антибиотиков выявлены в 59,8% случаев (268/448), к 2 классам – в 34,6% (155/448), к 3 классам – 5,6% (25/448). Доля лиц, имеющих резистентность к 2–3 классам антибиотиков, была выше среди участников, часто болеющих ОРВИ (≥ 4 раз/год), и ниже – среди участников с сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 2).

Взаимосвязи между тяжестью и кратностью заболевания COVID-19 и наличием резистентности к нескольким классам антибиотиков не обнаружено (табл. 3).

Таблица 1

Характеристика участников исследования в зависимости от тяжести перенесённой COVID-19

Характеристики	Не болели COVID-19, n = 13	COVID-19, n = 442			Госпитализация COVID-19, n = 166		
		Симптоматические, n = 166	Бессимптомные, n = 276	Значение p*	Нет, n = 137	Да, n = 29	Значение p*
<i>Пол</i>							
Мужской	6 (3,4)	59 (35,1)	109 (64,9)	0,234	45 (76,3)	14 (23,7)	0,088
Женский	7 (2,5)	105 (38,6)	167 (61,4)		92 (86,0)	15 (14,0)	
<i>Возраст</i>							
40 – 49 лет	2 (2,2)	42 (46,2)	49 (53,8)	0,146	38 (90,5)	4 (9,5)	0,004
50 – 59 лет	2 (1,5)	51 (38,1)	83 (61,9)		44 (86,3)	7 (13,7)	
60 – 69 лет	6 (4,2)	50 (36,2)	88 (63,8)		42 (84,0)	8 (16,0)	
70 – 76 лет	3 (3,7)	23 (29,1)	56 (70,9)		13 (56,5)	10 (43,5)	
<i>Курение</i>							
Не курит	12 (4,0)	108 (37,6)	179 (62,4)	0,058	87 (80,6)	21 (19,4)	0,218
Прекратил курить	0 (0,0)	45 (44,1)	57 (55,9)		37 (82,2)	8 (17,8)	
Курит	1 (1,9)	13 (24,5)	40 (75,5)		13 (100,0)	0 (0,0)	
<i>Употребление алкоголя</i>							
Не употребляют	6 (4,3)	52 (39,1)	81 (60,9)	0,465	42 (80,8)	10 (19,2)	0,509
<1 раза в нед.	6 (2,9)	78 (38,4)	125 (61,6)		67 (85,9)	11 (14,1)	
1 раз в нед.	1 (1,1)	27 (31,0)	60 (69,0)		20 (74,1)	7 (25,9)	
≥2 раз в нед.	0 (0,0)	9 (47,4)	10 (52,6)		8 (88,9)	1 (11,1)	
<i>Частота ОРВИ</i>							
≤1 раз в год	11 (36)	108 (36,5)	188 (63,5)	0,709	88 (81,5)	20 (18,5)	0,425
2 – 3 раза в год	1 (0,7)	52 (39,1)	81 (60,9)		45 (86,5)	7 (13,5)	
≥4 раза в год	1 (7,1)	6 (46,2)	7 (53,8)		4 (66,7)	2 (33,3)	
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>							
Нет	13 (3,1)	150 (36,6)	260 (63,4)	0,095	125 (83,3)	25 (16,7)	0,297
Да	0 (0,0)	16 (50,0)	16 (50,0)		12 (75,0)	4 (25,0)	
<i>Ожирение</i>							
Нет	8 (2,5)	116 (37,9)	190 (62,1)	0,452	91 (78,4)	25 (21,6)	0,025
Да	5 (3,5)	50 (36,8)	86 (63,2)		46 (92,0)	4 (8,0)	
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>							
Нет	9 (2,5)	120 (34,7)	226 (65,3)	0,013	99 (82,5)	21 (17,5)	0,592
Да	4 (4,0)	46 (47,9)	50 (52,1)		38 (82,6)	8 (17,4)	
<i>Артериальная гипертензия</i>							
Нет	7 (2,9)	75 (32,1)	159 (67,9)	0,007	64 (86,3)	11 (14,7)	0,256
Да	6 (2,8)	91 (43,8)	117 (56,3)		73 (80,2)	18 (19,8)	
<i>Сахарный диабет</i>							
Нет	12 (2,9)	138 (34,9)	257 (65,1)	0,001	117 (84,8)	21 (15,2)	0,082
Да	1 (2,1)	28 (59,6)	19 (40,4)		20 (71,4)	8 (28,6)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>							
Нет	11 (2,6)	151 (36,6)	262 (63,4)	0,078	125 (82,8)	26 (17,2)	0,507
Да	2 (6,5)	15 (51,7)	14 (48,3)		12 (80,0)	3 (20,0)	
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>							
Нет	12 (2,7)	157 (36,9)	269 (63,1)	0,097	130 (82,8)	27 (17,2)	0,488
Да	1 (5,9)	9 (56,3)	7 (43,8)		7 (77,8)	2 (22,2)	

Окончание таблицы 1

Характеристики	Не болели COVID-19, n = 13	COVID-19, n = 442			Госпитализация COVID-19, n = 166		
		Симптоматические, n = 166	Бессимптомные, n = 276	Значение p*	Нет, n = 137	Да, n = 29	Значение p*
<i>Заболевания почек</i>							
Нет	11 (2,7)	156 (39,0)	244 (61,0)	0,039	130 (83,3)	26 (16,7)	0,244
Да	2 (4,5)	10 (23,8)	32 (76,2)		7 (70,0)	3 (30,0)	
<i>Онкологические заболевания</i>							
Нет	12 (2,9)	153 (37,9)	251 (62,1)	0,398	128 (83,7)	25 (16,3)	0,171
Да	1 (2,6)	13 (34,2)	25 (65,8)		9 (69,2)	4 (30,8)	

* χ^2 Пирсона.

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Таблица 2

Доли участников, имеющих резистентность к нескольким классам антибиотиков в зависимости от социально-демографических характеристик, образа жизни и состояния здоровья, n=455

Характеристики	N	Устойчивость к нескольким классам антибиотиков				
		Нет устойчивости	1 класс АБ	2 класса АБ	3 класса АБ	Значение p*
<i>Пол</i>						
Мужской	174	2 (1,1)	100 (57,5)	60 (34,5)	12 (6,9)	0,706
Женский	281	5 (1,8)	168 (59,8)	95 (33,8)	13 (4,6)	
<i>Возраст</i>						
40 – 49 лет	93	2 (2,2)	48 (51,6)	39 (41,9)	4 (4,3)	0,852
50 – 59 лет	136	2 (1,5)	80 (58,5)	46 (33,8)	8 (5,9)	
60 – 69 лет	144	2 (1,4)	91 (63,2)	42 (29,2)	9 (6,3)	
70 – 76 лет	82	1 (1,2)	49 (59,8)	28 (34,1)	4 (4,9)	
<i>Частота ОРВИ</i>						
≤1 раза в год	307	6 (2,0)	194 (63,2)	95 (30,9)	12 (3,9)	0,044
2 – 3 раза в год	134	1 (0,7)	69 (51,5)	52 (38,8)	12 (9,0)	
≥4 раза в год	14	0 (0,0)	5 (35,8)	8 (57,1)	1 (7,1)	
<i>Курение</i>						
Не курит	299	4 (1,2)	173 (57,9)	106 (35,5)	16 (5,4)	0,886
Прекратил курить	102	2 (2,0)	59 (57,8)	34 (33,3)	7 (6,9)	
Курит	54	1 (1,9)	36 (66,7)	15 (27,8)	2 (3,7)	
<i>Употребление алкоголя</i>						
Не употребляют	139	4 (2,9)	78 (56,1)	48 (34,5)	9 (6,5)	0,839
<1 раза в нед.	88	1 (1,1)	52 (59,1)	30 (34,1)	5 (5,7)	
1 раз в нед.	209	2 (1,0)	129 (61,7)	68 (32,5)	10 (4,8)	
≥2 раз в нед.	19	0 (0,0)	9 (47,4)	9 (47,4)	1 (5,2)	
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>						
Нет	423	6 (1,4)	251 (59,3)	141 (33,4)	25 (5,9)	0,308
Да	32	1 (3,1)	17 (53,1)	14 (43,8)	0 (0,0)	
<i>Ожирение</i>						
Нет	314	3 (1,0)	189 (60,2)	105 (33,4)	17 (5,4)	0,448
Да	141	2 (2,8)	79 (56,0)	50 (35,5)	8 (5,7)	
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>						
Нет	355	5 (1,4)	193 (54,4)	137 (38,6)	20 (5,6)	0,001
Да	100	2 (2,0)	75 (75,0)	18 (18,0)	5 (5,0)	

Окончание таблицы 2

Характеристики	N	Устойчивость к нескольким классам антибиотиков				
		Нет устойчивости	1 класс АБ	2 класса АБ	3 класса АБ	Значение p*
<i>Артериальная гипертензия</i>						
Нет	241	2 (0,8)	145 (60,2)	82 (34,0)	12 (5,0)	0,560
Да	214	5 (2,3)	123 (57,5)	73 (34,1)	13 (6,1)	
<i>Сахарный диабет</i>						
Нет	407	7 (1,7)	242 (59,5)	136 (33,4)	22 (5,4)	0,667
Да	48	0 (0,0)	26 (54,2)	19 (39,6)	3 (6,3)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>						
Нет	424	7 (1,6)	250 (59,0)	144 (34,0)	23 (5,4)	0,899
Да	31	0 (0,0)	18 (58,0)	11 (35,5)	2 (6,5)	
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>						
Нет	438	7 (1,6)	255 (58,2)	153 (34,9)	23 (5,3)	0,169
Да	17	0 (0,0)	13 (76,5)	2 (11,8)	2 (11,8)	
<i>Заболевания почек</i>						
Нет	411	6 (1,5)	243 (59,1)	140 (34,1)	22 (5,4)	0,258
Да	44	1 (2,3)	25 (56,8)	15 (34,1)	3 (6,8)	
<i>Онкологические заболевания</i>						
Нет	416	6 (1,4)	249 (59,9)	137 (32,9)	24 (5,8)	0,316
Да	39	1 (2,6)	19 (48,7)	18 (46,1)	1 (2,6)	
Всего	455	7	268	155	25	

* χ^2 Пирсона.

Таблица 3

Доли участников, имеющих резистентность к нескольким классам антибиотиков, с учётом тяжести и кратности COVID-19, полученной вакцинации против SARS-CoV-2

Характеристики	n	Устойчивость к нескольким классам антибиотиков				
		Нет устойчивости	1 класс АБ	2 класса АБ	3 класса АБ	Значение p*
<i>Переболел COVID-19¹</i>						
Нет	289	5 (1,7)	176 (60,9)	91 (31,5)	17 (5,9)	0,477
Да	166	2 (1,2)	93 (55,4)	64 (38,6)	8 (4,8)	
<i>Госпитализация с COVID-19¹</i>						
Нет	137	2 (1,5)	80 (58,4)	47 (34,3)	8 (5,8)	0,071
Да	29	0 (0,0)	12 (41,4)	17 (58,6)	0 (0,0)	
<i>Кратность заболеваний COVID-19¹</i>						
1	148	2 (1,4)	81 (54,7)	58 (39,2)	7 (4,7)	0,913
2	18	0 (0,0)	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)	
<i>Бессимптомная COVID-19²</i>						
Нет	166	2 (1,2)	92 (55,4)	64 (38,6)	8 (4,8)	0,443
Да	276	5 (1,8)	169 (61,2)	86 (31,2)	16 (5,8)	
<i>Вакцинация против SARS-CoV-2³</i>						
Нет	113	0 (0,0)	61 (54,0)	45 (39,8)	7 (6,2)	0,210
Да	342	7 (2,0)	207 (60,5)	110 (32,2)	18 (5,3)	

АБ — антибиотик;

* χ^2 Пирсона;¹ — по данным Федерального регистра переболевших COVID-19;² — с учётом результатов серологического обследования;³ — по данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19.

Генетические маркёры устойчивости к макролидам (гены *mef* и *ermB*) обнаружены в 98,5% (N = 448) образцов. Гены *mef*, кодирующие транспортную систему, осуществляющую активное выведение анти-

биотика из бактериальной клетки, определялись у 98,2% (N = 447) участников (табл. 4, 5). Гены *ermB*, кодирующие метилтрансферазу, ответственную за метилирование аденина 23S рРНК, приводящее

Таблица 4

Доли участников, имеющих резистентность к макролидам, β-лактамам и гликопептидам, в зависимости от социально-демографических характеристик, образа жизни и состояния здоровья

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам					
		Макролиды, n (%)	Значение p*	β-лактамы, n (%)	Значение p*	Гликопептиды, n (%)	Значение p*
<i>Пол</i>							
Мужской	174	172 (98,9)	0,458	56 (32,2)	0,143	28 (16,1)	0,541
Женский	281	276 (98,2)		76 (27,0)		45 (16,0)	
<i>Возраст</i>							
40 – 49 лет	93	91 (98,8)		34 (36,6)		13 (14,0)	
50 – 59 лет	136	134 (98,5)	0,958	36 (26,5)	0,323	26 (19,1)	0,698
60 – 69 лет	144	142 (98,6)		38 (26,3)		22 (15,3)	
70 – 76 лет	82	81 (98,8)		24 (29,3)		12 (14,6)	
<i>Частота ОРВИ</i>							
≤1 раза в год	307	301 (98,0)		79 (25,7)		41 (13,0)	
2 – 3 раза в год	134	133 (99,3)	0,570	46 (34,3)	0,040	30 (22,4)	0,041
≥4 раз в год	14	14 (100,0)		7 (50,0)		3 (21,4)	
<i>Курение</i>							
Не курит	299	295 (98,7)		94 (31,4)		44 (14,7)	
Прекратил курить	102	100 (98,0)	0,889	29 (28,4)	0,088	19 (18,6)	0,565
Курит	54	53 (98,1)		9 (16,7)		10 (18,5)	
<i>Употребление алкоголя</i>							
Не употребляют	139	135 (97,1)		41 (29,5)		25 (18,0)	
<1 раза в нед.	209	207 (99,0)	0,475	58 (27,8)	0,949	30 (14,4)	0,489
1 раз в нед.	88	87 (98,9)		27 (30,7)		13 (14,8)	
≥2 раз в нед.	19	19 (100,0)		6 (31,6)		5 (26,3)	
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>							
Нет	423	417 (98,6)	0,382	122 (28,8)	0,456	69 (16,3)	0,394
Да	32	31 (96,9)		10 (31,3)		4 (12,5)	
<i>Ожирение</i>							
Нет	314	311 (99,0)	0,137	89 (28,3)	0,359	50 (15,9)	0,509
Да	141	137 (97,2)		43 (30,5)		23 (16,3)	
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>							
Нет	355	350 (98,6)	0,478	115 (32,4)	0,002	62 (17,5)	0,077
Да	100	98 (98,0)		17 (17,0)		11 (11,0)	
<i>Артериальная гипертензия</i>							
Нет	241	239 (99,2)	0,179	65 (27,0)	0,180	41 (17,0)	0,320
Да	214	209 (97,7)		67 (31,3)		32 (15,0)	
<i>Сахарный диабет</i>							
Нет	407	400 (98,3)	0,456	114 (28,0)	0,116	66 (16,2)	0,482
Да	48	48 (100,0)		18 (37,5)		7 (14,6)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>							
Нет	424	417 (98,3)	0,608	123 (29,0)	0,570	67 (15,8)	0,377
Да	31	31 (100,0)		9 (29,0)		6 (19,4)	

Окончание таблицы 4

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам					
		Макролиды, n (%)	Значение p*	β-лактамы, n (%)	Значение p*	Гликопептиды, n (%)	Значение p*
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>							
Нет	438	431 (98,4)	0,765	129 (29,5)	0,223	70 (16,0)	0,531
Да	17	17 (100,0)		3 (17,6)		3 (17,6)	
<i>Заболевания почек</i>							
Нет	411	405 (98,5)	0,512	116 (28,2)	0,169	68 (16,5)	0,258
Да	44	43 (97,7)		16 (36,4)		5 (11,4)	
<i>Онкологические заболевания</i>							
Нет	416	410 (98,6)	0,468	118 (28,4)	0,208	67 (16,1)	0,561
Да	39	38 (97,4)		14 (35,9)		6 (15,4)	
Всего	455	448		132		73	

* χ^2 Пирсона.

Таблица 5

Доли участников, имеющих гены резистентности к макролидам, β-лактамам и гликопептидам в зависимости от социально-демографических характеристик, образа жизни и состояния здоровья

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам								
		Макролиды, N(%)		β-лактамы, n (%)					Гликопептиды, n (%)	
		mef	ermB	blaCTX-M _{типa} -	blaOXA-10	blaDHA	blaOXA-23	blaNDM	vanA	vanB
<i>Пол</i>										
Мужской	174	171 (98,3)	152 (87,4)	39 (22,4)	14 (8,0)	10 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (16,1)
Женский	281	276 (98,2)	257 (91,5)	52 (18,5)	19 (6,8)	13 (4,6)	4 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	44 (15,7)
<i>Возраст</i>										
40 – 49 лет	93	91 (97,8)	85 (91,4)	23 (24,7)	10 (10,8)	6 (6,5)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	13 (14,0)
50 – 59 лет	136	134 (98,5)	124 (91,2)	24 (17,6)	12 (8,8)	4 (2,9)	2 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	25 (18,4)
60 – 69 лет	144	142 (98,6)	127 (88,2)	27 (18,8)	6 (4,2)	11 (7,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,3)
70 – 76 лет	82	80 (97,6)	73 (89,0)	17 (20,7)	5 (6,1)	2 (2,4)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (14,6)
<i>Частота ОРВИ</i>										
≤1 раза в год	307	300 (97,7)	273 (88,9)	48 (15,6)*	22 (7,2)	15 (4,9)	3 (1,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	40 (13,0)*
2 – 3 раза в год	134	133 (99,3)	124 (92,5)	37 (27,6)*	9 (6,7)	6 (4,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (21,8)*
≥4 раза в год	14	14 (100,0)	12 (85,7)	6 (42,9)*	2 (14,3)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)*
<i>Курение</i>										
Не курит	299	295 (98,7)	271 (90,6)	61 (20,4)	26 (8,7)	18 (6,0)	4 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	44 (14,7)
Прекратил курить	102	100 (98,0)	100 (88,2)	23 (22,5)	4 (3,9)	5 (4,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	18 (17,6)
Курит	54	52 (96,3)	48 (88,9)	7 (13,0)	3 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (18,5)
<i>Употребление алкоголя</i>										
Не употребляют	139	135 (97,1)	126 (90,6)	25 (18,0)	10 (7,2)	8 (5,8)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	25 (18,0)
<1 раза в нед.	209	207 (99,0)	190 (90,9)	41 (19,6)	15 (7,2)	9 (4,3)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (14,4)

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам								
		Макролиды, N(%)		β-лактамы, n (%)					Гликопептиды, n (%)	
		<i>mef</i>	<i>ermB</i>	<i>bla</i> CTX-M _{-типа}	<i>bla</i> OXA-10	<i>bla</i> DHA	<i>bla</i> OXA-23	<i>bla</i> NDM	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>
≥2 раз в нед.	88	86 (97,7)	75 (85,2)	21 (23,9)	6 (6,8)	6 (6,8)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	12 (13,6)
	19	19 (100,0)	18 (94,7)	4 (21,1)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (26,3)
<i>Приём антибиотиков в течение 6 мес.</i>										
Нет	423	416 (98,3)	380 (89,8)	84 (19,9)	29 (6,9)	19 (4,7)*	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	50 (15,9)
Да	32	31 (96,9)	29 (90,6)	7 (21,9)	4 (12,5)	4 (12,5)*	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,6)
<i>Ожирение</i>										
Нет	314	310 (98,7)	288 (91,7)*	61 (19,4)	19 (6,1)	17 (5,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	21 (15,4)
Да	141	137 (97,2)	121 (85,8)*	30 (21,3)	14 (9,9)	6 (4,3)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	22 (16,4)
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>										
Нет	355	349 (98,3)	320 (90,1)	79 (22,3)*	31 (8,7)*	18 (5,1)	4 (1,1)	1 (0,3)	1 (0,3)	61 (17,2)
Да	100	98 (98,0)	89 (89,0)	12 (12,0)*	2 (2,0)*	5 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (11,0)
<i>Артериальная гипертензия</i>										
Нет	241	239 (99,2)	223 (92,5)*	45 (18,7)	17 (7,1)	9 (3,7)	3 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,4)	40 (16,6)
Да	214	208 (97,2)	186 (86,9)*	46 (21,5)	16 (7,5)	14 (6,5)	1 (0,5)	0 (0,5)	0 (0,0)	32 (15,0)
<i>Сахарный диабет</i>										
Нет	407	399 (98,0)	366 (89,9)	79 (19,4)	29 (7,1)	18 (4,4)	4 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	65 (16,0)
Да	48	48 (100,0)	43 (89,6)	12 (25,0)	4 (8,3)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (14,6)
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>										
Нет	424	416 (98,1)	381 (89,9)	84 (19,8)	29 (6,8)	20 (4,7)	4 (0,9)	1 (0,2)	1 (0,2)	66 (15,6)
Да	31	31 (100,0)	28 (90,3)	7 (22,6)	4 (12,9)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (19,4)
<i>Воспалительные заболевания кишечника</i>										
Нет	438	430 (98,2)	395 (90,2)	88 (20,1)	31 (7,1)	23 (5,3)	4 (0,9)	1 (0,2)	1 (0,2)	69 (15,8)
Да	17	17 (100,0)	14 (82,4)	3 (17,6)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (17,6)
<i>Заболевания почек</i>										
Нет	411	404 (98,3)	369 (89,8)	80 (19,5)	28 (6,8)	22 (5,4)	3 (0,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	67 (16,3)
Да	44	43 (97,7)	40 (90,9)	11 (25,0)	5 (11,4)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,4)
<i>Онкологические заболевания</i>										
Нет	416	409 (98,3)	374 (89,9)	81 (19,5)	31 (7,5)	19 (4,6)	4 (1,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	66 (15,9)
Да	39	38 (97,4)	35 (89,7)	10 (25,6)	2 (5,1)	4 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (15,4)
Всего	455	447	409	91	33	23	4	1	1	72

* χ^2 Пирсона;* χ^2 Пирсона, $p < 0,05$.

к изменению конформации сайта связывания макролидов, встречались в 89,9% (N = 409) образцов и реже выявлялись у лиц с ожирением и артериальной гипертензией (см. табл. 5). У 89,7% (N = 408) участников гены *mef* и *ermB* определялись сочетанно.

Гены, кодирующие бета-лактамазы, присутствовали в 29,0% образцов (N = 132), преимущественно изолировано (87,1%, 115/132), реже – сочетанно (12,9%, 17/132). Среди них наиболее часто выявлялись гены *bla*_{CTX-M} (68,9%, 91/132), имеющие плазмидную локализацию и кодирующие бета-лактамазы широкого спектра действия, способные гидролизовать пенициллины, большинство цефалоспоринов и монобактамы. Гены *bla*_{CTX-M-типа} распространены среди грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella*, *Escherichia coli* и другие представители семейства *Enterobacteriales*. У 1/4 обследованных (25,0%, 33/132) были выявлены гены *bla*_{OXA-10'} кодирующие бета-лактамазу класса D, малочувствительную к ингибитору бета-лактамаз, клавулановой кислоте, что обеспечивает устойчивость бактерий к защищённым пенициллинам. Ген *bla*_{DHA'} кодирующий плазмидную Amp-C бета-лактамазу с повышенной активностью к цефалоспорином по сравнению с пенициллинами и также малочувствительную к ингибиторам бета-

лактамаз, обнаружен у 17,4% (23/132) участников. Другие плазмидно-опосредованные бета-лактамазы, кодируемые генами *bla*_{GES} и *bla*_{IMP'} в образцах участников исследования не выявлялись. Ген *bla*_{OXA-23'} ассоциированный с устойчивостью к карбапенемам, пенициллинам, цефалоспорином узкого спектра действия, но не к бета-лактамам широкого спектра действия, обнаружен у 4 участников. Гены *bla*_{KPC'}, *bla*_{OXA-40'}, *bla*_{OXA-48'}, *bla*_{OXA-51'} кодирующие сериновые карбапенемазы, в образцах участников не определялись. Среди генов, кодирующие металло-бета-лактамазы, только у 1 участника выявлен ген *bla*_{NDM'}. Гены других металлоферментов (*bla*_{IMP'}, *bla*_{VIM'}), продуцентами которых являются грамотрицательные бактерии, в исследуемых образцах не обнаруживались.

Наиболее распространённые гены резистентности к бета-лактамам антибиотикам (*bla*_{CTX-M-типа}) чаще выявлялись среди участников, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19 и среди лиц, часто болеющих ОРВИ (≥4 раз в год) (табл. 5, 7). Вакцинированные против SARS-CoV-2 и участники с сердечно-сосудистыми заболеваниями реже имели гены резистентности к бета-лактамам (табл. 6, 7).

Гены устойчивости к гликопептидам (*vanA/vanB*), уменьшающие связывание антибиотика

Таблица 6

Доли участников, имеющих резистентность к макролидам, β-лактамам и гликопептидам, с учётом тяжести и кратности COVID-19, полученной вакцинации против SARS-CoV-2

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам					
		Макролиды, n (%)	Значение p*	β-лактамы, N(%)	Значение p*	Гликопептиды, v n (%)	Значение p*
<i>Переболел COVID-19¹</i>							
Нет	289	284 (98,3)	0,498	82 (28,4)	0,385	43 (14,9)	0,222
Да	166	164 (98,8)		50 (30,1)		30 (18,1)	
<i>Госпитализация по поводу COVID-19¹</i>							
Нет	137	135 (98,5)	0,680	37 (27,0)	0,049	26 (19,0)	0,360
Да	29	29 (100,0)		13 (44,8)		4 (13,8)	
<i>Количество COVID-19¹</i>							
1	148	146 (98,6)	0,794	45 (30,4)	0,528	27 (18,2)	0,585
2	18	18 (100,0)		5 (27,8)		3 (16,7)	
<i>Бессимптомный COVID-19²</i>							
Нет	166	164 (98,8)	0,480	50 (30,5)	0,318	30 (18,1)	0,223
Да	276	271 (98,2)		77 (27,9)		41 (14,9)	
<i>Вакцинация против SARS-CoV-2³</i>							
Нет	113	113 (100,0)	0,357	41 (36,3)	0,034	18 (15,9)	0,550
Да	342	335 (98,0)		91 (26,6)		55 (16,1)	

* χ^2 Пирсона;

¹ – по данным Федерального регистра переболевших COVID-19;

² – с учётом результатов серологического обследования;

³ – по данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19.

Доли участников, имеющих гены резистентности к макролидам, β-лактамам и гликопептидам, с учётом тяжести и кратности COVID-19, полученной вакцинации против SARS-CoV-2

Характеристики	n	Гены устойчивости к антибиотикам								
		Макролиды, N(%)		β-лактамы, n (%)					Гликопептиды, n (%)	
		<i>mef</i>	<i>ermB</i>	<i>blaCTX-M_{тип}</i>	<i>blaOXA-10</i>	<i>blaDHA</i>	<i>blaOXA-23</i>	<i>blaNDM</i>	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>
<i>Переболев COVID-19¹</i>										
Нет	289	283 (97,9)	261 (90,3)	55 (19,0)	20 (6,9)	14 (4,8)	4 (1,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	42 (14,5)
Да	166	164 (98,8)	148 (89,2)	36 (21,7)	13 (7,8)	9 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (18,1)
<i>Госпитализация по поводу COVID-19¹</i>										
Нет	137	135 (98,5)	122 (89,1)	25 (18,2)*	10 (7,3)	6 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (19,0)
Да	29	29 (100,0)	26 (89,7)	11 (37,9)*	3 (10,3)	3 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (13,8)
<i>Количество COVID-19¹</i>										
1	148	146 (98,6)	132 (89,2)	33 (22,3)	12 (8,1)	8 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (18,2)
2	18	18 (100,0)	16 (88,9)	3 (16,7)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (16,7)
<i>Бессимптомный COVID-19²</i>										
Нет	166	164 (98,8)	148 (89,2)	36 (21,7)	13 (7,8)	9 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (18,1)
Да	276	270 (97,8)	249 (90,2)	25 (18,8)	18 (6,5)	14 (5,1)	4 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	40 (14,5)
<i>Вакцинация против SARS-CoV-2³</i>										
Нет	113	113 (100,0)	106 (93,8)	34 (30,1)*	8 (7,1)	5 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (15,9)
Да	342	334 (97,7)	303 (88,6)	57 (16,7)*	25 (7,3)	18 (5,3)	4 (1,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	54 (15,8)

* χ^2 Пирсона, $p < 0,05$;¹ – по данным Федерального регистра переболевших COVID-19;² – с учётом результатов серологического обследования;³ – по данным Федерального регистра вакцинированных от COVID-19.

с микробной клеткой за счёт модификации мишени, обнаружены в 16,0% (73/455) образцов. При этом ген *vanB*, обуславливающий устойчивость к ванкомицину, но не к тейкопланину, обнаруживался у 15,8% (72/455) участников, а ген *vanA*, отвечающий за резистентность как к ванкомицину, так и к тейкопланину, был выявлен только у 1 участника. Доля лиц, имеющих гены резистентности к гликопептидам, различалась в зависимости от частоты ОРВИ и была наименьшей среди участников, болеющих ОРВИ редко (≤ 1 р/год) (см. табл. 4, 5).

Гены *tesA*, носителем которых являются метициллин-резистентные стафилококки, и гены устойчивости к полимиксидам (*mcr1-5*) в исследуемых образцах не обнаруживались.

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует высокую встречаемость ARGs в микробиоте кишечника здоровых добровольцев из взрослых жителей Архангельска, обследованных в октябре – ноябре 2022 г. Через 2,5 года от начала пандемии COVID-19 серологические маркёры перенесённой инфекции обнаруживались у абсолютного большинства участников (96,7%). Более половины переболевших COVID-19 (62,7%) перенесли заболевание бессимптомно или в лёгкой форме. Преобладание манифестных форм заболевания у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и увеличение частоты госпитализации с возрастом согласуются с результатами других исследований [21, 22]. При анализе данных исследуемой выбор-

ки мы не обнаружили большей частоты симптоматических форм при заболевании почек и более частой госпитализации лиц с ожирением, наблюдаемой другими авторами [21].

Практически все участники (98,5%) имели хотя бы 1 ген резистентности, у 5,6% выявлены ARGs к 3 классам антибиотиков. Гены устойчивости к макролидам были обнаружены у 98,5% участников, к бета-лактамам антибиотикам — у 29,0%, к гликопептидам — у 16,0%.

По результатам исследований, проведённых в допандемический период, показатели резистентности отдельных патогенных микроорганизмов к макролидам в странах Европы варьировали от 5,0 до 58,0%, а в странах Азии — превышали 70,0%. Самые высокие показатели распространённости антибиотикорезистентности к макролидам наблюдались в странах Восточной Азии: Тайвань — 98,0%, Южная Корея — 88,0%, Япония — 78,0% [23, 24]. В период пандемии COVID-19 частота выявления резистентности к макролидам среди бактерий семейства *Enterococcus*, выделенных из кишечника человека, варьировала в разных странах от 65,0 до 95,5% [25]. В нашем исследовании гены *mef* и *ermB*, кодирующие 2 разных механизма резистентности к макролидам, в большинстве случаев определялись сочетанно (89,7%). По данным других авторов, частота одновременного выявления 2 генов составляла менее 50,0% [26, 27]. Ген *ermB* реже выявлялся среди участников, страдающих ожирением и артериальной гипертензией, что, вероятно, обусловлено существенными отличиями в композиции бактериальных видов кишечной микробиоты между нормостениками и людьми с ожирением [28].

Высокая распространённость генов устойчивости к макролидам в нашем исследовании, вероятно, обусловлена увеличением их применения в период пандемии COVID-19. В течение первого года пандемии азитромицин был одним из небольшого перечня препаратов, рекомендованных для этиотропного лечения COVID-19 с учётом его иммуномодулирующего эффекта [29, 30]. С февраля 2021 г., согласно десятой версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, использование этого препарата было ограничено тяжёлыми формами заболевания, при которых рекомендовалось его использование в сочетании с бета-лактамами антибиотиками [31]. Медленное выведение азитромицина из организма и возможность достаточно длительной его циркуляции в концентрации ниже минимальной, подавляющей рост и размножение микроорганизмов, могло способствовать появлению и выживанию мутантных штаммов бактерий, устойчивых к данному антибиотику [32].

Помимо этого, макролиды широко используются в животноводстве и ветеринарии. Резистентность к эритромицину среди энтерококков, выделенных от сельскохозяйственных животных в 15 разных регионах России, составила 60,0–100,0% [33]. Другими исследователями подчёркивается, что бактерии животных, используемых в пищевой промышленности, могут колонизировать желудочно-кишечный тракт человека и играют важную роль в накоплении и распространении ARGs в окружающей среде [34].

Немногим менее 70,0% участников имели гены *bla*_{CTX-M-типа}, ассоциированные с резистентностью к бета-лактамам антибиотикам. Данный ген чаще выявлялся у лиц, получавших стационарное лечение по поводу COVID-19, и среди участников, часто болеющих ОРВИ. Это объясняется преимущественным назначением бета-лактамов антибиотиков при лечении респираторных инфекций, включая COVID-19, и коррелирует с результатами других исследований [18, 35, 36]. Среди генов, кодирующих бета-лактамазы, гены *bla*_{CTX-M-munA} преобладают во многих странах мира [6, 37]. Наряду с повсеместным широким применением антибиотиков, резистентность к которым кодируют гены *bla*_{CTX-M-типа} высокая распространённость данных генов обусловлена их плазмидной локализацией, облегчающей горизонтальный перенос между бактериальными клетками. Так, участники, получавшие стационарное лечение по поводу COVID-19, могли приобрести гены *bla*_{CTX-M-типа} как вследствие лечения антибиотиками, так и в результате обмена генами с транзитными микроорганизмами из госпитальной среды [18]. По данным других авторов, у пациентов с COVID-19 часто выявлялась *Klebsiella*, наиболее распространённый носитель ARGs среди патогенных бактерий. Попадая в кишечник человека, некоторые клебсиеллы могут осуществлять ускоренную горизонтальную передачу ARGs нормальной микрофлоре через везикулы наружной мембраны клеток (экзосомы) [19].

Карбапенемаза *bla*_{OXA-48}, преобладающая во многих городах России, в нашем исследовании не встречалась [38, 39]. Также мы не обнаружили в тестируемых образцах других генов карбапенемаз — *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-40}, *bla*_{OXA-48} и *bla*_{OXA-51}. Ген *bla*_{NDM} часто выявляемый среди бактерий семейства *Enterobacterales* в Санкт-Петербурге [38], был обнаружен только у 1 участника. Гены металло-бета-лактамаз, *bla*_{VIM} и *bla*_{IMP}, ассоциированные с разнообразными мобильными генетическими элементами и распространённые в некоторых регионах России и в странах Азии, в образцах участников также не определялись [39–41].

Частота выявления генов резистентности к ванкомицину в нашем исследовании составила 16,0% и соответствовала европейскому показателю, ко-

торый увеличился от 9% в 2014 г. до 17% в 2020 г. [42].

Интересным наблюдением является более низкая частота выявления носительства генов устойчивости к бета-лактамам и резистентности к нескольким классам антибиотиков у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Возможным объяснением может быть наличие у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями хронического субклинического системного воспаления, которое связывают с усиленным образованием липополисахарида микробными клетками кишечника и повышенной его концентрацией в системном кровотоке за счёт нарушения проницаемости кишечной стенки [43, 44]. В свою очередь, липополисахарид неспецифически усиливает общие иммунные реакции и оказывает протективное действие в отношении антибиотикорезистентности, способствуя восстановлению чувствительности бактериальной популяции к антибиотикам [45]. Более высокая частота хронического субклинического воспаления (СРБ > 3 мг/л) среди участников нашего исследования, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, в сравнении с другими участниками (33,0% против 17,5%, $p = 0,002$) подтверждает вышесказанное.

Подобное неспецифическое профилактическое действие в отношении антибиотикорезистентности может оказывать вакцинация [46]. Помимо этого, вакцинация приводит к снижению заболеваемости и уменьшению необходимости в использовании антибиотиков, что также приводит к снижению распространённости ARGs в популяции [47].

В данной статье представлены результаты первого в России исследования резистоста микробиоты кишечника человека, проведённого в период окончания пандемии COVID-19. Однако следует отметить, что резистом изучен частично, поскольку в рамках данного исследования не изучались ARGs к аминогликозидам, тетрациклинам и фторхинолонам. Результаты исследования следует интерпретировать с учетом некоторых ограничений. Участниками нашего исследования стали пациенты в возрасте 42–76 лет, что не позволяет проецировать полученные результаты на всё население Архангельска. Сведения о заболевании и вредных привычках собирались путём опроса участников, следовательно, мы не можем исключить возможность ошибки воспоминания. Точность сведений о перенесённой COVID-19 и о вакцинации против этой инфекции зависит от полноты и корректности данных федеральных регистров. Ввиду поперечного дизайна исследования вероятны проявления обратной причинности (Reverse Causality). Поскольку нами был проведён моновариантный

анализ, мы не можем исключить влияния на выявленные взаимосвязи вмешивающихся факторов (конфаундеров). Чувствительность и специфичность используемых тест-систем также могла отразиться на полученных результатах [48].

Заключение

Таким образом, проведённое исследование выявило высокую распространённость генов резистентности к макролидам (98,5%), бета-лактамам (29,0%), ванкомицину (16,0%) в микробиоте кишечника случайной выборки взрослых жителей Архангельска и определило связь между наличием генов устойчивости к бета-лактамам и тяжестью перенесённой COVID-19. Полученные нами результаты подтверждают негативную тенденцию последних лет – выход продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия за пределы стационаров, что приводит к снижению роли защищенных пенициллинов в лечении внебольничных инфекций, вызванных грамотрицательными патогенами. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации протоколов стартовой антибиотикотерапии и принятия обоснованных решений, связанных с назначением антимикробных препаратов различным категориям взрослого населения.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке государственного задания № 122030900064-9 Роспотребнадзора.

Литература

- ВОЗ. Устойчивость к противомикробным препаратам. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (дата обращения: 11.07.2023).
- O'Neill, J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. – 2014. – 16 с.
- Guimarães, L.C. Inside the Pan-genome – Methods and Software Overview / L.C. Guimarães, J. Florczak-Wypsińska, L.B. de Jesus [et al.]. – DOI: 10.2174/1389202916666150423002311. – Текст: электронный // *Curr Genomics*. – 2015. – №16(4). – С.245-252.
- Crits-Christoph, A. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome / A. Crits-Christoph, H.A. Hallowell, K. Koutouvalis [et al.]. – DOI:10.1080/19490976.2022.2055944. – Текст электронный // *Gut microbes*. – 2022. – №14(1).
- Singh, S. The human gut resistome: Current concepts & future prospects / S. Singh, N. Verma, N. Taneja. – DOI:10.4103/ijmr.IJMR_1979_17. – Текст электронный // *Indian J Med Res*. – 2019. – №150(4). – С.345-358.
- van Schaik, W. The human gut resistome / W. van Schaik. – DOI:10.1098/rstb.2014.0087. – Текст электронный // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2015. – №370(1670).
- Despotovic, M. Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health / M. Despotovic, L. de Nies, S.B. Busi [et al.]. – DOI:10.1016/j.mib.2023.102291. – Текст электронный // *Curr Opin Microbiol*. – 2023.

8. Toprak, E. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection / E. Toprak, A. Veres, J.B. Michel [et al.]. — DOI:10.1038/ng.1034. — Текст электронный // Nat Genet. — 2011. — №44(1). — С.101-105.
9. Shah, T. The Intestinal Microbiota: Impacts of Antibiotics Therapy, Colonization Resistance, and Diseases / T. Shah, Z. Baloch, Z. Shah [et al.]. — DOI:10.3390/ijms22126597. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(12).
10. McInnes, R.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome / R.S. McInnes, G.E. McCallum, L.E. Lamberte [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2020.02.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2020. — №53. — С.35-43.
11. Martinez, J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria / J.L. Martinez. — DOI:10.1016/j.ddtec.2014.02.001. — Текст электронный // Drug Discov Today Technol. — 2014. — №11. — С.33-39.
12. Агеевец, В.А. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп / В.А. Агеевец [и др.]. — DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15. — Текст электронный // Антибиотики и Химиотерапия. — 2022. — № 67 (1–2). — С. 9–15.
13. Kern-Zdanowicz, I. pCTX-M3-Structure, Function, and Evolution of a Multi-Resistance Conjugative Plasmid of a Broad Recipient Range / I. Kern-Zdanowicz. — DOI:10.3390/ijms22094606. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(9).
14. Brinkac, L. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome / L. Brinkac, A. Voorhies, A. Gomez [et al.]. — DOI:10.1007/s00248-017-0985-z. — Текст электронный // Microb Ecol. — 2017. — №74(4). — С.1001-1008.
15. Rizvi, S.G. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study / S.G. Rizvi, S.Z. Ahammad. — DOI:10.1016/j.scitotenv.2021.150873. — Текст электронный // Sci Total Environ. — 2022.
16. Rawson, T.M. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T.M. Rawson, L.S.P. Moore, N. Zhu [et al.]. — DOI:10.1093/cid/ciaa530. — Текст электронный // Clin Infect Dis. — 2020. — №71(9). — С.2459-2468.
17. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. — DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. — Текст электронный // Lancet. — 2020. — №395(10229). — С.1054-1062.
18. Kang, Y. Alterations of fecal antibiotic resistance in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure / Y. Kang, S. Chen, Y. Chen [et al.]. — DOI:10.1016/j.ijheh.2021.113882. — Текст электронный // Int J Hyg Environ Health. — 2022.
19. Su, Q. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients / Q. Su, Q. Liu, L. Zhang [et al.]. — DOI:10.1080/19490976.2022.2128603. — Текст электронный // Gut Microbes. — 2022. — №14(1).
20. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook, S. Malyutina, A.V. Kudryavtsev [et al.]. — DOI:10.12688/wellcomeopenres.14619.3. — Текст электронный // Wellcome Open Res. — 2018.
21. Li, Y. Asymptomatic and Symptomatic Patients With Non-severe Coronavirus Disease (COVID-19) Have Similar Clinical Features and Virological Courses: A Retrospective Single Center Study / Y. Li, J. Shi, J. Xia [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2020.01570. — Текст электронный // Front Microbiol. — 2020.
22. Singhal, S. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis / S. Singhal, P. Kumar, S. Singh [et al.]. — DOI:10.1186/s12877-021-02261-3. — Текст электронный // BMC Geriatr. — 2021. — №21(1).
23. Shokouhi, S. Resistance of Streptococcus Pneumoniae to Macrolides in Iran / S. Shokouhi, I. Alavi Darazam, A. Yazdanpanah. — Текст электронный // Tanaffos. — 2019. — №18(2). — С.104-111.
24. Berbel, D. An Overview of Macrolide Resistance in Streptococci: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics / D. Berbel, A. González-Díaz, G. López de Gea [et al.]. — DOI:10.3390/microorganisms10122316. — Текст электронный // Microorganisms. — 2022. — №10(12).
25. Sulayyim, H.J.A. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review / H.J.A. Sulayyim, R. Ismail, A.A. Hamid [et al.]. — DOI:10.3390/ijerph19191931. — Текст электронный // Int J Environ Res Public Health. — 2022. — №19(19).
26. Song, J.H. Macrolide resistance and genotypic characterization of Streptococcus pneumoniae in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) / J.H. Song, H.H. Chang, J.Y. Suh [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkh118. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2004. — №53(3). — С.457–463.
27. Wolter, N. Molecular basis and clonal nature of increasing pneumococcal macrolide resistance in South Africa, 2000-2005 / N. Wolter, A. von Gottberg, M. du Plessis [et al.]. — DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.01.013. — Текст электронный // International journal of antimicrobial agents. — 2008. — №32(1). — С.62-67.
28. Michels, N. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews / N. Michels, S. Zouiouich, B. Vanderbauwhede [et al.]. — DOI: 10.1111/obr.13409. — Текст электронный // Official journal of the International Association for the Study of Obesity. — 2022. — №23(4).
29. Kovaleva, A. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review / A. Kovaleva, H.H. Remmelts, G.T. Rijkers [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkr520. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2012. — №67(3). — С.530-540.
30. Камкин, Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации / Е.Г. Камкин [и др.]. — М., 2020 (версия 6-9).
31. Камкин, Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации / Е.Г. Камкин [и др.]. — М., 2021 (версия 10 от 8.02.2021).
32. Стецюк, О.У. О селекции устойчивости к макролидам / О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. — 2010. — № 12 (3). — С. 255–259. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-selektcii-ustoychivosti-k-makrolidam> (дата обращения: 12.07.2023).
33. Makarov, D.A. Antimicrobial resistance of commensal Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium from food-producing animals in Russia / D.A. Makarov, O.E. Ivanova, A.V. Pomazkova [et al.]. — DOI:10.14202/vetworld.2022.611-621. — Текст электронный // Vet World. — 2022. — №15(3). — С.611-621.
34. Berglund, F. Identification and reconstruction of novel antibiotic resistance genes from metagenomes / F. Berglund, T. sterlund, F. Boulund [et al.]. — DOI:10.1186/s40168-019-0670-1. — Текст электронный // Microbiome. — 2019. — №7(1).
35. Peng, Y. Gut microbiome and resistome changes during the first wave of the COVID-19 pandemic in comparison with pre-pandemic travel-related changes / Y. Peng, D.

Zhang, T. Chen [et al.]. — DOI:10.1093/jtm/taab067. — Текст электронный / Journal of travel medicine. — 2021. — №28(7).

36. Avdeev, S. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project / S. Avdeev, S. Rachina, Y. Belkova [et al.]. — DOI:10.3390/tropicalmed7050075. — Текст электронный // Trop Med Infect Dis. — 2022. — №7(5).

37. Woerther, P.L. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M / P.L. Woerther, C. Burdet, E. Chachaty, — DOI:10.1128/CMR.00023-13. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2013. — №26(4). — С.744-758.

38. Лазарева, И.В. Распространение и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации / И.В. Лазарева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2016. — Т. 61, № 11–12. — С. 28–38.

39. Сухорукова, М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2015-2016 / М.В. Сухорукова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 49–56.

40. Walsh, T.R. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? / T.R. Walsh, M.A. Toleman, L. Poirel [et al.]. — DOI:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2005. — №18(2). — С.306-325.

41. van Duin, D. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / D. van Duin, Y. Doi. — DOI:10.1080/21505594.2016.1222343. — Текст электронный // Virulence. — 2017. — №8(4). — С.460-469.

42. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One-Health Response. 2022. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>. (дата обращения: 20.07.2023).

43. Zhao, Y. Gut microbiome and cardiovascular disease / Y. Zhao, Z. Wang. — DOI:10.1097/HCO.0000000000000720. — Текст электронный // Curr Opin Cardiol. — 2020. — №35(3). — С.207-218.

44. Violi, F. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease / F. Violi, V. Cammisotto, S. Bartimoccia [et al.]. — DOI:10.1038/s41569-022-00737-2. — Текст электронный // Nature reviews Cardiology. — 2023. — №20(1). — С.24-37.

45. Ciabattini, A. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses / A. Ciabattini, R. Olivieri, E. Lazzeri [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2019.01305. — Текст электронный // Frontiers in microbiology. — 2019. — №10.

46. Davies, N.G. Modeling the effect of vaccination on selection for antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae / N.G. Davies, S. Flasche, M. Jit [et al.]. — DOI:10.1126/scitranslmed.aaz8690. — Текст электронный // Science translational medicine. — 2021. — №13(606).

47. Mishra, R.P. Vaccines and antibiotic resistance / R.P. Mishra, E. Oviedo-Orta, P. Prachi [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2012.08.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2012. — №15(5). — С.596-602.

48. Кригер, Е.А. Оценка распространенности заболеваний с учетом диагностической эффективности тестов на примере использования серологических тестов для диагностики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Е.А. Кригер, А.М. Гржибовский, В.А. Постоев // Экология человека. — 2022. — Т. 29, № 5. — С. 301–309.

References

1. VOZ. Ustoychivost' k antimikrobnym preparatam. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (дата обращения: 11.07.2023).

2. O'Neill, J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired. — 2014. — 16 с.

3. Guimarães, L.C. Inside the Pan-genome — Methods and Software Overview / L.C. Guimarães, J. Florczak-Wyspianska, L.B. de Jesus [et al.]. — DOI: 10.2174/1389202916666150423002311. — Текст: электронный // Curr Genomics. — 2015. — №16(4). — С.245-252.

4. Crits-Christoph, A. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome / A. Crits-Christoph, H.A. Hallowell, K. Koutouvalis [et al.]. — DOI:10.1080/19490976.2022.2055944. — Текст электронный // Gut microbes. — 2022. — №14(1).

5. Singh, S. The human gut resistome: Current concepts & future prospects / S. Singh, N. Verma, N. Taneja. — DOI:10.4103/ijmr.IJMR_1979_17. — Текст электронный // Indian J Med Res. — 2019. — №150(4). — С.345-358.

6. van Schaik, W. The human gut resistome / W. van Schaik. — DOI:10.1098/rstb.2014.0087. — Текст электронный // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. — 2015. — №370(1670).

7. Despotovic, M. Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health / M. Despotovic, L. de Nies, S.B. Busi [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2023.102291. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2023.

8. Toprak, E. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection / E. Toprak, A. Veres, J.B. Michel [et al.]. — DOI:10.1038/ng.1034. — Текст электронный // Nat Genet. — 2011. — №44(1). — С.101-105.

9. Shah, T. The Intestinal Microbiota: Impacts of Antibiotics Therapy, Colonization Resistance, and Diseases / T. Shah, Z. Baloch, Z. Shah [et al.]. — DOI:10.3390/ijms22126597. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(12).

10. McInnes, R.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome / R.S. McInnes, G.E. McCallum, L.E. Lamberte [et al.]. -DOI:10.1016/j.mib.2020.02.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2020. — №53. — С.35-43.

11. Martinez, J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria / J.L. Martinez. — DOI:10.1016/j.ddtec.2014.02.001. — Текст электронный // Drug Discov Today Technol. — 2014. — №11. — С.33-39.

12. Agevets, V.A. Sravnitel'naya aktivnost' karbapenemicheskikh antibiotikov v otnoshenii grammo-negativnykh proizvoditeley karbapenemaza razlichnykh grupp/ V.A. Agevets, O.S. Sulyan, A.A. Avdeeva [i dr.]. — DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15. — Текст электронный // Antibiotiki i khimioterapiya. — 2022. — №. 67 (1-2). — С.9-15.

13. Kern-Zdanowicz, I. pCTX-M3-Structure, Function, and Evolution of a Multi-Resistance Conjugative Plasmid of a Broad Recipient Range / I. Kern-Zdanowicz. — DOI:10.3390/ijms22094606. — Текст электронный // Int J Mol Sci. — 2021. — №22(9).

14. Brinkac, L. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome / L. Brinkac, A. Voorhies, A. Gomez [et al.]. — DOI:10.1007/s00248-017-0985-z. — Текст электронный // Microb Ecol. — 2017. — №74(4). — С.1001-1008.

15. Rizvi, S.G. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study / S.G. Rizvi, S.Z. Ahammad. — DOI:10.1016/j.scitotenv.2021.150873. — Текст электронный // Sci Total Environ. — 2022.

16. Rawson, T.M. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T.M. Rawson, L.S.P. Moore, N.

- Zhu [et al.]. — DOI:10.1093/cid/ciaa530. — Текст электронный // Clin Infect Dis. — 2020. — №71(9). — С.2459-2468.
17. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. — DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. — Текст электронный // Lancet. — 2020. — №395(10229). — С.1054-1062.
18. Kang, Y. Alterations of fecal antibiotic resistance in COVID-19 patients after empirical antibiotic exposure / Y. Kang, S. Chen, Y. Chen [et al.]. — DOI:10.1016/j.ijheh.2021.113882. — Текст электронный // Int J Hyg Environ Health. — 2022.
19. Su, Q. Antibiotics and probiotics impact gut antimicrobial resistance gene reservoir in COVID-19 patients / Q. Su, Q. Liu, L. Zhang [et al.]. — DOI:10.1080/19490976.2022.2128603. — Текст электронный // Gut Microbes. — 2022. — №14(1).
20. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook, S. Malyutina, A.V. Kudryavtsev [et al.]. — DOI:10.12688/wellcomeopenres.14619.3. — Текст электронный // Wellcome Open Res. — 2018.
21. Li, Y. Asymptomatic and Symptomatic Patients With Non-severe Coronavirus Disease (COVID-19) Have Similar Clinical Features and Virological Courses: A Retrospective Single Center Study / Y. Li, J. Shi, J. Xia [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2020.01570. — Текст электронный // Front Microbiol. — 2020.
22. Singhal, S. Clinical features and outcomes of COVID-19 in older adults: a systematic review and meta-analysis / S. Singhal, P. Kumar, S. Singh [et al.]. — DOI:10.1186/s12877-021-02261-3. — Текст электронный // BMC Geriatr. — 2021. — 21(1).
23. Shokouhi, S. Resistance of Streptococcus Pneumoniae to Macrolides in Iran / S. Shokouhi, I. Alavi Darazam, A. Yazdanpanah. — Текст электронный // Tanaffos. — 2019. — №18(2). — С.104-111.
24. Berbel, D. An Overview of Macrolide Resistance in Streptococci: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics / D. Berbel, A. González-Díaz, G. López de Egea [et al.]. — DOI:10.3390/microorganisms10122316. — Текст электронный // Microorganisms. — 2022. — №10(12).
25. Sulayyim, H.J.A. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review / H.J.A. Sulayyim, R. Ismail, A.A. Hamid [et al.]. — DOI:10.3390/ijerph19191931. — Текст электронный // Int J Environ Res Public Health. — 2022. — №19(19).
26. Song, J.H. Macrolide resistance and genotypic characterization of Streptococcus pneumoniae in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) / J.H. Song, H.H. Chang, J.Y. Suh [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkh118. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2004. — №53(3). — С.457 – 463.
27. Wolter, N. Molecular basis and clonal nature of increasing pneumococcal macrolide resistance in South Africa, 2000-2005 / N. Wolter, A. von Gottberg, M. du Plessis [et al.]. — DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.01.013. — Текст электронный // International journal of antimicrobial agents. — 2008. — №32(1). — С.62-67.
28. Michels, N. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews / N. Michels, S. Zouiouich, B. Vanderbauwhede [et al.]. — DOI: 10.1111/obr.13409. — Текст электронный // Official journal of the International Association for the Study of Obesity. — 2022. — №23(4).
29. Kovaleva, A. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review / A. Kovaleva, H.H. Remmelts, G.T. Rijkers [et al.]. — DOI: 10.1093/jac/dkr520. — Текст электронный // The Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2012. — №67(3). — С.530-540.
30. Kamkin, E.G. [i dr.]. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Moskva: 2020 (versiya 6-9).
31. Kamkin, E.G. [i dr.]. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Moskva: 2021 (versiya 10 ot 8.02.2021).
32. Stetsyuk, O.U. On the selection of resistance to macrolides / O.U. Stetsyuk, I.V. Andreeva // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. — 2010. — №. 12 (3). — С.255-259. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-selektivnoy-uyuchivosti-k-makrolidam> (дата обращения: 12.07.2023).
33. Makarov, D.A. Antimicrobial resistance of commensal Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium from food-producing animals in Russia / D.A. Makarov, O.E. Ivanova, A.V. Pomazkova [et al.]. — DOI:10.14202/vetworld.2022.611-621. — Текст электронный // Vet World. — 2022. — №15(3). — С.611-621.
34. Berglund, F. Identification and reconstruction of novel antibiotic resistance genes from metagenomes / F. Berglund, T. Österlund, F. Bouldun [et al.]. — DOI:10.1186/s40168-019-0670-1. — Текст электронный // Microbiome. — 2019. — №7(1).
35. Peng, Y. Gut microbiome and resistome changes during the first wave of the COVID-19 pandemic in comparison with pre-pandemic travel-related changes / Y. Peng, D. Zhang, T. Chen [et al.]. — DOI:10.1093/jtm/taab067. — Текст электронный // Journal of travel medicine. — 2021. — №28(7).
36. Avdeev, S. Antimicrobial Prescribing Patterns in Patients with COVID-19 in Russian Multi-Field Hospitals in 2021: Results of the Global-PPS Project / S. Avdeev, S. Rachina, Y. Belkova [et al.]. — DOI:10.3390/tropicalmed7050075. — Текст электронный // Trop Med Infect Dis. — 2022. — №7(5).
37. Woerther, P.L. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M / P.L. Woerther, C. Burdet, E. Chachaty, — DOI:10.1128/CMR.00023-13. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2013. — №26(4). — С.744-758.
38. Lazareva, I.V. Rasprostraneniye i antibakterial'naya rezistentnost' gramotritsatel'nykh bakteriy, produktentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotorykh drugikh regionakh Rossiyskoy Federatsii / I.V. Lazareva, V.A. Ageyevets, T.A. Yershova [i dr.] // Antibiotiki i khimioterapiya. — 2016. — T. 61. — № 11-12. — С.28-38.
39. Sukhorukova, M.V. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriaceae v statsionarnykh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2015-2016 / M.V. Sukhorukova // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. — 2019. — T. 21. — №2. — С. 49-56.
40. Walsh, T.R. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? / T.R. Walsh, M.A. Toleman, L. Poirel [et al.]. — DOI:10.1128/CMR.18.2.306-325.2005. — Текст электронный // Clinical microbiology reviews. — 2005. — №18(2). — С.306-325.
41. van Duin, D. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae / D. van Duin, Y. Doi. — DOI:10.1080/21505594.2016.1222343. — Текст электронный // Virulence. — 2017. — №8(4). — С.460-469.
42. Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One-Health Response. 2022. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>. (дата обращения: 20.07.2023).
43. Zhao, Y. Gut microbiome and cardiovascular disease / Y. Zhao, Z. Wang. — DOI:10.1097/HCO.0000000000000720. —

Текст электронный // Curr Opin Cardiol. — 2020. — №35(3). — С.207-218.

44. Violi, F. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease / F. Violi, V. Cammisotto, S. Bartimoccia [et al.]. — DOI:10.1038/s41569-022-00737-2. — Текст электронный // Nature reviews Cardiology. — 2023. — №20(1). — С.24-37.

45. Ciabattini, A. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses / A. Ciabattini, R. Olivieri, E. Lazzeri [et al.]. — DOI:10.3389/fmicb.2019.01305. — Текст электронный // Frontiers in microbiology. — 2019. — №10.

46. Davies, N.G. Modeling the effect of vaccination on selection for antibiotic resistance in Streptococcus pneumonia /

N.G. Davies, S. Flasche, M. Jit [et al.]. — DOI:10.1126/scitranslmed.aaz8690. — Текст электронный // Science translational medicine. — 2021. — №13(606).

47. Mishra, R.P. Vaccines and antibiotic resistance / R.P. Mishra, E. Oviedo-Orta, P. Prachi [et al.]. — DOI:10.1016/j.mib.2012.08.002. — Текст электронный // Curr Opin Microbiol. — 2012. — №15(5). — С.596-602.

48. Kriger, Ye.A. Otsenka rasprostranennosti zaboлевaniy s uchetom diagnosticheskoy effektivnosti testov na primere ispol'zovaniya serologicheskikh testov dlya diagnostiki novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) / Ye.A. Kriger, A.M. Grzhibovskiy, V.A. Postoyev // Ekologiya cheloveka. — 2022. — Т. 29. — №5. — С. 301-309.

Авторский коллектив:

Кригер Екатерина Анатольевна — научный сотрудник международного центра научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

Павленко Александр Владимирович — научный сотрудник Научно-исследовательского института системной биологии и медицины; тел.: 8(495)332-01-01 доб. 149, e-mail: pavav@mail.ru

Есин Юрий Игоревич — студент Научно-исследовательского института системной биологии и медицины; тел.: 8(495)332-01-01 доб. 127, e-mail: iu.esin2015@yandex.ru

Архипова Анна Леонидовна — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института системной биологии и медицины; тел.: 8(495) 332-01-01 доб. 127, e-mail: kamfora3@gmail.com

Ковальчук Светлана Николаевна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института системной биологии и медицины, к.б.н.; тел.: 8(495) 332-01-01 доб. 126, e-mail: s.n.kovalchuk@mail.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

Белова Наталья Игоревна — 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

Цыварева Надежда Петровна — студентка 6-го курса факультета медико-профилактического дела и медицинской биохимии Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-981-550-55-48, e-mail: nadia.tsywareva@yandex.ru

Кудрявцев Александр Валерьевич — заведующий международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, Ph.D; тел.: +7-921-721-21-25, e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru

Ильина Елена Николаевна — главный научный сотрудник, заведующий лабораторией математической биологии и биоинформатики Научно-исследовательского института системной биологии и медицины, д.б.н., член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)332-01-01 доб. 103, e-mail: ilinaen@sysbiomed.ru



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОНИЙ, ВЫЗВАННЫХ *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*, У ДЕТЕЙ

С.Л. Бевза¹, О.В. Молочкова¹, О.Б. Ковалев¹, О.В. Шамшева¹, А.А. Сахарова², А.А. Корсунский², М.В. Паршина¹, К.Г. Буркова¹, Е.А. Лабузова¹, Н.В. Соколова²

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

²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва, Россия

Comparative characteristics of pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* in children

S.L. Bevza¹, O.V. Molochkova¹, O.B. Kovalev¹, O.V. Shamsheva¹, A.A. Sakharova², A.A. Korsunsky², M.V. Parshina¹, K.G. Burkova¹, E.A. Labuzova¹, N.V. Sokolova²

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

²Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia

Резюме

Актуальность проблемы внебольничных пневмоний у детей обусловлена высоким уровнем заболеваемости. В этиологической структуре бактериальных пневмоний преобладают *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Цель: выявление клинико-лабораторных и инструментальных особенностей микоплазменной пневмонии у детей.

Материалы и методы: проведено ретроспективное, одноконтное когортное исследование 266 историй болезни детей в возрасте от 4 месяцев до 17 лет, находившихся в Детской городской клинической больнице № 9 в 2019 г. с направительным диагнозом «Пневмония». Для верификации диагноза пневмонии использовали рентгенографию грудной клетки, для этиологического диагноза – ПЦР мазков из носоглотки, ИФА для обнаружения антител класса IgM и IgG.

Результаты: диагноз «Пневмония» был подтвержден у 190 детей. Микоплазменная пневмония (МрП) была установлена у 76 (40 %) детей, они составили 1-ю группу (у 46 (60,5 %) детей обнаружены IgM, у 12 (15,8 %) – положительная ПЦР, а у 18 (23,7 %) – положительные и IgM, и ПЦР). Остальные 114 (60 %) детей с внебольничной пневмонией другой этиологии (ВП) составили 2-ю группу – сравнения. Медиана возраста детей в группе с МрП составила 9,6 лет, в группе сравнения – 4 года ($p < 0,01$). Достоверно чаще МрП встречается у детей в возрасте 11–17 лет ($p < 0,01$), а ВП – до 7 лет ($p < 0,01$). При МрП катаральные явления в виде гиперемии ротоглотки, заложенности носа, малопродуктивного кашля наблюдаются реже, чем при ВП. При МрП чаще выслушиваются хрипы в легких, чем при ВП, достоверно чаще они влажные ($p < 0,01$). При МрП дыхательная недостаточность и одышка наблюдаются реже, чем при ВП. Поражение верхней доли легких чаще выявляется при МрП, а при ВП – правостороннее поражение. В общем анализе крови лейкоцитоз, в том числе выше 15 тыс./мкл, а также лейкопения ниже 4 тыс./мкл были достоверно чаще в группе больных с ВП ($p < 0,01$).

Заключение: не получено четких клинико-лабораторных критериев пневмонии микоплазменной этиологии,

Abstract

The urgency of the problem of community-acquired pneumonia in children is due to the high incidence rate. In the etiological structure of bacterial pneumonia, *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) prevail.

Purpose: to identify clinical, laboratory and instrumental features of mycoplasmal pneumonia in children.

Materials and methods. A retrospective, single-center cohort study of 266 case histories of children aged 4 months to 17 years who were in Children's City Clinical Hospital No. 9 in 2019 with a referral diagnosis of pneumonia was carried out. To verify the diagnosis of pneumonia, the method of chest X-ray was used, for the etiological diagnosis, the method of PCR swabs from the nasopharynx, ELISA for the detection of antibodies of the IgM and IgG classes was used. Results. The diagnosis of pneumonia was confirmed in 190 children. The diagnosis of pneumonia caused by *M. pneumoniae* (MpP) was established in 76 (40 %) children, they made up the 1st group. The remaining 114 (60 %) children with community-acquired pneumonia of another etiology (CAP) made up the 2nd group – comparisons. The diagnosis of MpP was confirmed in 46 (60.5 %) children by the detection of IgM, in 12 (15.8 %) by the detection of Mp genetic material, and in 18 (23.7 %) by positive both IgM and PCR. The median age of children in the group with MpP was 9.6 years, in the comparison group – 4 years ($p < 0.01$). Significantly more often MpP occurs in children aged 11–17 years ($p < 0.01$), and CAP – up to 7 years ($p < 0.01$). With MpP, catarrhal phenomena in the form of hyperemia of the oropharynx, nasal congestion, and unproductive cough are observed less frequently than with CAP. With MpP, rales in the lungs are heard more often than with CAP, they are significantly more often wet ($p < 0.01$). Respiratory failure and dyspnea are less common in MpP than in CAP. Bilateral lesions and lesions of the upper lobe of the lungs are more often detected in MpP, and in CAP – right-sided lesions. In the general blood test, leukocytosis, incl. above 15 thousand/ μ l, as well as leukopenia below 4 thousand/ μ l were significantly more frequent in the group of patients with CAP ($p < 0.01$). Conclusion. No clear clinical and laboratory criteria for

что диктует необходимость лабораторного подтверждения этиологии пневмонии для выбора тактики терапии.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, микоплазменная инфекция, микоплазменная пневмония.

Введение

Актуальность проблемы внебольничных пневмоний (ВП) у детей обусловлена высоким уровнем заболеваемости. В период пандемии новой коронавирусной инфекции возросла доля пневмоний вирусной этиологии. В этиологической структуре бактериальных пневмоний преобладают *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* (Mр). Интересно, что до пандемии в 2019 г. в очагах групповой заболеваемости детей внебольничными пневмониями в 69,8% случаев была изолирована Mр [1]. Согласно государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве в 2021 г.» на пневмонии, вызванные Mр, приходится 23,4% из числа лабораторно подтвержденных бактериальных пневмоний, на пневмонии, вызванные *Chlamydia pneumoniae*, – 11,3%, при этом относящийся к традиционным возбудителям *Streptococcus pneumoniae* выявлен только у 6,9%.

В популяционных исследованиях у детей с внебольничными пневмониями, проводимых в США с 2010 по 2018 г., Mр также была наиболее частым бактериальным возбудителем, составляя 8,0 – 8,2% среди всех патогенов [2 – 4].

Для микоплазменной инфекции при вовлечении нижних дыхательных путей характерно развитие бронхита. Однако при эпидемическом подъеме заболеваемости микоплазменной инфекцией значительно возрастает частота развития пневмоний, характерно постепенное развитие заболевания, поэтому микоплазменную пневмонию называют «walking pneumonia», т.е. «медленно развивающейся». В эпидемический период у детей школьного возраста до 40 – 60% всех пневмоний могут быть обусловлены микоплазмой. В ряде исследований Mр являлась причиной почти 40% ВП и наиболее часто обнаруживалась у детей в возрасте старше 5 лет, при этом около 18% пациентов с микоплазменной пневмонией нуждались в госпитализации [3, 5, 6].

Клинические проявления MрП широко варьируют, нет однозначных клинико-лабораторных и рентгенологических признаков заболевания, специфическая диагностика не всегда доступна, поэтому дифференциальная диагностика с другими ВП затруднена [7 – 10], что может повлиять на эффективность проводимой терапии. Все это, наряду с высокой заболеваемостью, обуславливает

mycoplasmal etiology of pneumonia have been obtained, which dictates the need for laboratory confirmation for the choice of therapy tactics.

Key words: community-acquired pneumonia, mycoplasma infection, mycoplasma pneumoniae.

актуальность проблемы микоплазменной пневмонии у детей.

Цель исследования – выявление клинико-лабораторных и инструментальных особенностей микоплазменной пневмонии в сравнении с внебольничной пневмонией иной этиологии у детей.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное, одноцентровое когортное исследование. Были проанализированы истории болезней 266 детей, в возрасте от 4 месяцев до 17 лет, поступавших в инфекционное отделение Детской городской клинической больницы (ДГКБ) № 9 им. Г.Н. Сперанского в 2019 г. с направительным диагнозом «Внебольничная пневмония». Диагноз «Пневмония» в отечественной педиатрии подразумевает наличие острого инфекционного заболевания легочной паренхимы, диагностируемого по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфилтративным изменениям на рентгенограмме. Поэтому для верификации диагноза «Пневмония» использовался метод рентгенографии органов грудной клетки. В ходе обследования в отделении ДГКБ № 9 с применением инструментальных методов клинический диагноз «Пневмония» был подтвержден у 190 из 266 детей (71,4%). У 76 человек (28,6%) пневмония не была подтверждена рентгенологически, у этих пациентов диагностировалось острое респираторное заболевание, протекающее с бронхитом (в том числе микоплазменным или хламидийным), у 3 детей был подтвержден грипп, у нескольких коклюш. Таким образом, дальнейшему анализу подверглись только 190 историй болезней детей с подтвержденным диагнозом «Внебольничная пневмония».

Для уточнения этиологии внебольничной пневмонии образцы из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследовали на наличие генетического материала Mр у 86 пациентов из 190 (45,3%), *Chlamydia pneumoniae* (Cр) у 35 детей (18,4%), респираторных вирусов (аденовирус, РС-вирус, грипп А и В) у 94 детей (49,5%).

Образцы крови исследовались методом ИФА у 146 из 190 (76,8%) пациентов для обнаружения антител классов IgM и IgG к Mр, у 65 (34,2%) детей к IgM и IgG к Cр. Не были обследованы тем или иным методом на Mр 22 ребенка с пневмонией в связи с тем, что эти дети проводили в стационаре

меньше 2 дней и уходили под расписку матери до завершения обследования.

Культуральное исследование мокроты является достоверным методом подтверждения этиологии пневмоний, вызванных типичными возбудителями (таких как *Str. pneumoniae* и *Str. pyogenes*, *H. influenzae*, *St. aureus* и др.), однако в соответствии с клиническими рекомендациями следует проводить исследование мокроты только детям, способным выполнить инструкции по сбору мокроты, амбулаторным пациентам не представляется целесообразным проводить данное обследование. Также не рекомендуется для установления этиологии пневмонии выполнять микробиологическое исследование мазка из ротоглотки, так как велика частота носительства *Streptococcus pneumoniae*, и выделенные микроорганизмы сложно будет однозначно трактовать как этиологических агентов [11]. Только у 19 из 190 детей был использован данный метод. У 11 детей получен рост *S. viridans*, у 8 детей — рост нормальной микрофлоры.

Статистическую обработку результатов выполняли в пакете SPSS 26 (IBM, США). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Качественные показатели представлены в формате абсолютных чисел с указанием долей (%) и доверительных интервалов (ДИ). Количественные переменные описывали как среднее значение (M) и среднеквадратическое (стандартное) отклонение (\pm SD) в случае нормального распределения; как медиану и межквартильный интервал Me [25; 75] для распределений, отличающихся от нормальных. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона, для сравнения количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или непараметрический критерий (U-критерий Манна — Уитни) при отсутствии нормального распределения. Критическое значение «p», на основании которого отклоняли нулевую гипотезу, было $\leq 0,05$.

Результаты исследования

Клинический диагноз «Пневмония» был подтвержден у 190 детей с применением рентгенографии органов грудной клетки. Генетический материал *Mr* в мазках из носоглотки был обнаружен у 30 (34,9%) из 86 детей, обследованных методом ПЦР детей, что составило 15,8% среди всех 190 детей с внебольничной пневмонией. Генетически материал *Sr* не был обнаружен ни у одного ребенка. При обследовании на респираторные вирусы у всех детей был получен отрицательный результат.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) антитела класса IgM к *Mr* были обнаружены у 64 (43,8%) из 146 обследованных детей, что состави-

ло 33,7% среди всех 190 больных внебольничной пневмонией. IgG к *Sr*, свидетельствующие о контакте с возбудителем в прошлом, были выявлены у 5 детей, все из которых были старше 10 лет. Одновременно 2 методами на *Mr* (ПЦР и ИФА) было обследовано 64 (33,7%) пациента, у 18 (28,1%) из них оба исследования дали положительный результат.

Микоплазменная пневмония (*MrП*) была установлена у 76 (40%) из 190 детей, они составили 1-ю группу (исследуемая группа). Диагноз микоплазменной пневмонии был подтвержден у 46 (60,5%) детей обнаружением IgM, у 12 (15,8%) — обнаружением генетического материала *Mr* — положительной ПЦР, а у 18 (23,7%) — положительными и IgM, и ПЦР. Группу сравнения (2-ю группу) с внебольничной пневмонией иной этиологии (ВП) составили 114 детей (92 ребенка, у которых результаты ПЦР и/или ИФА были отрицательными, и 22 пациента, которым не проводилась этиологическая расшифровка).

Детей с *MrП* в возрасте до 3 лет было 5 (6,6%), в возрасте 3–7 лет — 18 (23,7%), 7–11 лет — 21 (27,6%), 11–17 лет — 32 (42,1%), детей младше 1 года не было. С ВП детей младше 3 лет было 26 (22,8%), из них 2 (1,8%) ребенка были младше года, в возрасте 3–7 лет — 62 (54,4%), 7–11 лет — 18 (15,8%), 11–17 лет — 8 (7%). Медиана возраста детей в группе с *MrП* составила 9,6 лет, в группе сравнения — 4 года ($p < 0,01$). Статистически значимо чаще в возрасте 11–17 лет встречались *MrП* ($p < 0,01$), в дошкольном возрасте чаще регистрировались внебольничные пневмонии, вызванные иными возбудителями ($p < 0,01$). В других возрастных группах значимых отличий не найдено (табл. 1).

Мальчиков и девочек в первой группе было 41 (53,9%) (ДИ 42,1 — 65,5) и 35 (46,1%) (ДИ 34,5 — 57,9) соответственно, во второй группе — 69 (60,5%) (ДИ 50,9 — 69,6) и 45 (39,5%) (ДИ 30,4 — 49,1).

Семейный очаг респираторной инфекции зафиксирован у 5 человек первой группы и у 15 — второй ($p > 0,05$). Симптомы респираторного заболевания наблюдались в среднем за 7 дней до госпитализации в первой группе и за 6 дней — во второй ($p < 0,05$). Антибактериальную терапию на амбулаторном этапе статистически значимо чаще получили пациенты с *MrП* (55,3%) и только 29,8% — с пневмониями другой этиологии ($p < 0,01$) (табл. 2). Наиболее часто назначаемыми на амбулаторном этапе препаратами в 1-й группе были амоксициллин и амоксициллин с клавулановой кислотой, их получали 18 (23,7%) и 14 (18,4%) детей соответственно; 6 детей (7,9%) получали 2 антибактериальных препарата, что статистически значимо отличалось от группы сравнения ($p < 0,05$), где 2 препарата на догоспитальном этапе получил

Таблица 1

Распределение детей по возрасту в группах

Возраст	1-я группа, основная, МрП, n = 76	2-я группа, сравнения, ВП, n = 114	P
< 1 года, n, %	0	2 (1,8%)	–
1–3 года, n (%)	5 (6,6%)	24 (21,0%)	< 0,01**
3–7 лет, n (%)	18 (23,7%)	62 (54,4%)	< 0,01**
7–11 лет, n (%)	21 (27,6%)	18 (15,8%)	> 0,05**
11–17 лет, n (%)	32 (42,1%)	8 (7,0%)	< 0,01**
Возраст, min, max	1 год, 17 лет	4 мес., 16 лет	–
Средний возраст, годы, Me [25; 75]	9,6 лет [5,2; 13,4]	4 года [2,6; 6,3]	< 0,01*

*Критерий Манна – Уитни;

** Критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 2

Высота лихорадки, продолжительность симптомов МрП и ВП, антибактериальная терапия на догоспитальном этапе

Параметр	1-я группа, основная, МрП, n = 76	2-я группа, сравнения, ВП, n = 114	P
Лихорадка на догоспитальном этапе, Me [25; 75], min, max	39,0°C [38,5°C, max 40,2°C	39,0°C [38,5; 39,7] min 37,1°C, max 40,6°C	> 0,05*
Продолжительность симптомов от первых признаков до госпитализации в стационар, Me [25; 75], min, max	7 дней [5; 11] min 1 день, max 30 дней	6 дней [4; 9] min 1 день, max 30 дней	< 0,05*
Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе, n (%)	42 (55,3)	34 (29,8)	< 0,01**
– амоксициллин, n (%)	18 (23,7)	6 (5,3)	< 0,05**
– амоксициллин + клавулановая кислота, n (%)	14 (18,4)	16 (14,0)	> 0,05**
– цефалоспорины 2 и 3 поколения, n (%)	11 (14,5)	4 (3,5)	< 0,05**
– макролиды, n (%)	5 (6,6)	9 (7,9)	> 0,05**
– 2 антибактериальных препарата, n (%)	6 (7,9)	1 (0,9)	# < 0,05*

*Критерий Манна – Уитни;

** Критерий χ^2 Пирсона.

только 1 пациент. Во второй группе наиболее часто дети получали амоксициллин с клавулановой кислотой – 16 (14,0%), на втором месте по частоте назначений были макролиды, их принимали 9 (7,9%) детей.

У всех детей 1-й группы с МрП заболевание протекало в среднетяжелой форме, во 2-й группе у 4 детей (3,5%) – в тяжелой. Одышка (табл. 3) отмечалась у 13 (17,1%) и у 29 (25,4%) детей основной и группы сравнения соответственно. Тахипноэ регистрировалось у большинства детей старше 5 лет, одинаково часто в обеих группах, и не было зарегистрировано ни у одного ребенка младше 5 лет с МрП. Кашель беспокоил всех обследованных детей, чаще он носил малопродуктивный характер, реже – продуктивный. Ослабление дыхания при аускультации выявлялось с одинаковой частотой у детей обеих групп, у 19,7% детей первой группы и у 18,4% второй группы. Сатурация кислорода $\leq 95\%$ при поступлении в стационар зафиксирована у 16 (21%) пациентов в группе МрП

и у 35 (30,7%) детей в группе ВП. Среди клинических симптомов гиперемия ротоглотки наблюдалась у большинства детей в обеих группах, однако в группе МрП заложенность носа встречалась реже (56,6%) по сравнению с группой ВП (80,7%), $p < 0,01$. Наиболее частыми побочными дыхательными шумами в обеих группах были влажные хрипы, они выслушивались как при МрП, так и при ВП, однако статистически чаще ($p < 0,01$) при МрП. Сухие хрипы выслушивались реже, причем у 12,3% детей группы сравнения были выявлены свистящие хрипы, тогда как среди пациентов основной группы такой ребенок был всего 1 (1,3%) ($p < 0,01$). У части детей была зафиксирована крепитация у 9,2% детей основной группы и 7,1% группы сравнения. В обеих группах наиболее часто пневмония протекала с дыхательной недостаточностью (ДН) 1 степени – у 35 (47,9%) и у 56 (50%) детей соответственно; ДН 2 степени была у 6 (8,2%) детей с МрП и у 14 (12,5%) во второй группе, т.е. чаще у детей с ВП.

Таблица 3

Клинические проявления внебольничных пневмоний в исследуемых группах

Симптомы	1-я группа, основная, МрП, n=76	2-я группа, сравнения, ВП, n=114	P
Температура при поступлении в стационар, Ме [25; 75]	36,9°C [36,6; 37,4]	37,0°C [36,6; 37,3]	>0,05*
ЧСС при поступлении, Ме [25; 75]	92 [83; 109]	112 [101; 118]	< 0,01*
Диспноэ (одышка)	13 (17,1)	29 (25,4)	>0,05**
Тахипноэ:			
Дети 2 – 12 мес., n	–	2	–
– ЧД > 50, n (%)	–	0 (0)	–
Дети 1 – 5 лет, n	22	77	
– ЧД > 40, n (%)	0 (0)	5 (6,5)	>0,05**
Дети старше 5 лет, n	54	35	
– ЧД > 20, n (%)	40 (74,1)	31 (88,6)	>0,05**
Сатурация при поступлении, Ме [25; 75]:	97 [96; 98]	97 [95; 97,3]	
SpO ₂ ≤92%, n (%)	2 (2,6)	8 (7,0)	
SpO ₂ ≤95%, n (%)	14 (18,4)	27 (23,7)	>0,05*
Кашель, n (%):			
– малопродуктивный	51 (67,1)	88 (77,2)	>0,05**
– продуктивный	25 (32,9)	26 (22,8)	
Гиперемия ротоглотки, n (%)	67 (88,2)	108 (94,7)	>0,05**
Заложенность носа, n (%)	43 (56,6)	92 (80,7)	< 0,01**
Ослабление дыхания, n (%)	15 (19,7)	21 (18,4)	>0,05**
Хрипы в легких, n (%):	70 (92,1)	94 (82,5)	>0,05**
– влажные, n (%)	49 (64,5)	50 (43,9)	< 0,01**
– сухие, n (%)	13 (17,1)	22 (19,3)	>0,05**
– крепитация, n (%)	7 (9,2)	8 (7,1)	>0,05**
– свистящие, n (%)	1 (1,3)	14 (12,3)	< 0,01**
– отсутствуют, n (%)	6 (7,9)	20 (17,5)	>0,05**
ДН 1 ст.	35 (47,9)	56 (50)	>0,05**
ДН 2 ст.	6 (8,2)	14 (12,5)	>0,05**
Длительность госпитализации, Ме [25; 75]	8 дней [7,3; 10,0]	8 дней [7,0; 9,0]	> 0,05*

**Критерий Манна – Уитни;

** Критерий χ^2 Пирсона.

Из сопутствующих состояний наблюдались конъюнктивит у 1 (1,3%) ребенка в основной группе и у 4 (3,5%) детей в группе сравнения, острые средние отиты у 7 (9,4%) и 16 (14%) детей соответственно. Острый обструктивный синдром статистически значимо чаще встречался у детей с ВП – 14 (12,3%), нежели у пациентов с МрП – 1 (1,3%) ($p < 0,01$), так же, как и острый тонзиллит, – у 9 (7,9%) и 1 (1,3%) соответственно.

В клиническом анализе крови, проведенном в день поступления пациентов в стационар, показатели гемоглобина и эритроцитов были обычно в пределах нормальных значений в обеих группах (табл. 4).

Лейкоцитоз более $>15 \times 10^9/\text{л}$, наблюдаемый, как правило, при пневмониях, вызванных типичными возбудителями, наблюдался в группе ВП у 11,4% пациентов ($p < 0,01$), тогда как у пациентов с МрП

высокий лейкоцитоз был только у 1 пациента (1,3%) (см. табл. 4). Также в группе ВП статистически значимо чаще ($p < 0,01$) регистрировался уровень лейкоцитов выше $9 \times 10^9/\text{л}$ – у 49 (43,0%) детей. Лейкопения ниже $4,0 \times 10^9/\text{л}$ также чаще наблюдалась во второй группе. Значение С-реактивного белка (СРБ) выше >30 мг/л, считающееся характерным для типичных пневмоний, регистрировалось у трети пациентов, с одинаковой частотой в обеих группах. По другим показателям также достоверных различий не было.

Всем пациентам для верификации диагноза проводилось рентгенографическое исследование легких (табл. 5). У детей с МрП чаще встречались как правосторонние (48,7%) так и левосторонние (34,2%) поражения легких, значительно реже двусторонние (17,1%), тогда как в группе ВП статистически значимо чаще ($p < 0,01$) диагностирова-

Таблица 4

Показатели клинического анализа крови пациентов

Лабораторный показатель	1-я группа, основная, МрП, n = 76	2-я группа, сравнения, ВП, n = 114	P
Гемоглобин, г/л, М (\pm SD)	132 (\pm 11,0)	128 (\pm 9,9)	<0,05 [#]
Эритроциты, 10^{12} /л М (\pm SD)	4,8 (\pm 0,38)	4,8 (\pm 0,4)	>0,05 [#]
Лейкоциты, 10^9 /л	М 7,6 (\pm 2,3)	М 8,2 [5,9-12,3]	<0,05*
min, max	min 2,9, max 15,27	min 2,7, max 27,4	—
<4,0 $\times 10^9$ /л, n (%)	2 (2,6)	9 (7,9)	>0,05**
>9 $\times 10^9$ /л, n (%)	18 (23,7)	49 (43,0)	<0,01**
>15 $\times 10^9$ /л, n (%)	1 (1,3)	13 (11,4)	<0,01**
Нейтрофилы	М 56 [45,7; 62,6]	М 51,2 (\pm 15,6)	>0,05*
% моноцитов, Ме [25; 75]	10 [7,8; 12,6]	10 [8,1; 13,5]	>0,05*
% лимфоцитов, Ме [25; 75]	28,9 [21,9; 37,2]	32,1 [23,8; 42,1]	>0,05*
% эозинофилов, Ме [25; 75]	1,9 [1; 3]	1,4 [0,9; 2,4]	>0,05*
% базофилов, Ме [25; 75]	1,4 [1,1; 1,8]	1,3 [1,0; 1,7]	>0,05*
Тромбоциты 10^9 /л, М (\pm SD)	261 (\pm 72,3)	265,1 (\pm 90,4)	>0,05 [#]
СРБ, мг/л, Ме [25; 75]	13,1 [2,5; 40,9]	8,4 [2,2; 37,0]	>0,05*
>30, n (%)	22 (29,0)	32 (28,0)	>0,05*
>100, n (%)	3 (3,9)	4 (3,5)	>0,05*

[#]Т-критерий Стьюдента для независимых выборок (выборки имели нормальное распределение);

*Критерий Манна – Уитни;

** Критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 5

Данные рентгенографии легких

Топика поражений легких	1-я группа, основная, МрП, n = 76	2-я группа, сравнения, ВП, n = 114	P
Левостороннее поражение, n (%)	26 (34,2)	17 (14,9)	<0,01**
Правостороннее поражение, n (%)	37 (48,7)	84 (73,7)	<0,01**
Двустороннее поражение, n (%)	13 (17,1)	13 (11,4)	>0,05**
Нижнедолевое поражение, n (%)	52 (68,4)	95 (83,3)	>0,05**
Верхнедолевое поражение, n (%)	12 (15,8)	7 (6,1)	<0,01**

** Критерий χ^2 Пирсона.

лись правосторонние поражения легких (73,7%) и реже ($p < 0,01$) левосторонние (14,9%). Полисегментарные поражения преобладали во всех случаях в обеих группах, только 2 детей в группе МрП и 1 ребенок с ВП имели моносегментарные поражения. Наиболее часто поражались нижние доли легких – в 68,4% и 83,3% случаев соответственно. Верхняя доля была поражена у 15,8% детей основной группы и только у 6,1% детей группы сравнения ($p < 0,01$). При рентгенографическом исследовании легких у одного больного с микоплазменной инфекцией была описана плевропневмония, синусы были свободны у всех пациентов, тогда как в группе сравнения у 3 пациентов отмечалась реакция костальной плевры и у 2 – наличие жидкости в плевральных синусах.

Среди пациентов с диагнозом микоплазменной инфекции положительная ПЦР к *Mp* была в среднем на 9,0 день [7,8; 13,0] от начала заболевания, причем ни один ребенок из этой группы не имел

в анамнезе указаний на прием антибактериальных препаратов из класса макролидов (табл. 6). Отрицательный результат теста в этой группе в среднем был получен на 13-й день [8,5; 18,0] от начала болезни ($p < 0,05$), и диагноз в этом случае подтверждался только обнаружением IgM к *Mp*. Кроме того, эти пациенты в 10,9% случаев получали на догоспитальном этапе антибактериальный препарат из группы макролидов, что, возможно, повлияло на результаты ПЦР-диагностики.

По-видимому, отсутствие ДНК *Mp* в носоглотке может быть обусловлено как поздними сроками взятия материала, так и предшествующей антибактериальной терапией. В группе детей без микоплазменной инфекции средний срок получения отрицательных результатов ПЦР-тестов был сопоставим с исследуемой группой и составил 8 дней [7,0; 13,0], однако в этой группе также часть пациентов 9 (7,9%) использовала макролиды в амбулаторном периоде (см. табл. 6).

Прием антибактериальных препаратов из группы макролидов на амбулаторном этапе

Антибактериальный препарат	1-я группа, основная, МрП, n = 76		2-я группа, сравнения, ВП, n = 114		P
	ПЦР «+» n = 30	IgM«+» n = 46	ПЦР «-» n = 43	IgM«-»/ «нет данных» n = 71	
Макролиды, n (%)	—	5 (10,9%)	4 (9,3%)	5 (7,0%)	>0,05**

** Критерий χ^2 Пирсона.

Обсуждение

Наше исследование имеет ряд ограничений. Ретроспективный характер наблюдений не позволил в полной мере изучить подробности заболевания на амбулаторном этапе, собрать детальный эпидемиологический анамнез, оценить вакцинальный статус, выявить экстрапульмональные симптомы, характерные для атипичных пневмоний. Еще одним ограничением стало выборочное обследование детей на атипичные возбудители тем или иным методом, что, конечно, отразилось на полученных результатах. Также часть детей как из исследуемой группы, так и из группы сравнения получали антибактериальные препараты, активные в отношении *Мр* до обследования пациентов методом ПЦР, что могло повлиять на обнаружение возбудителя. Это предположение частично подтверждает тот факт, что среди пациентов с положительным ПЦР-тестом на *Мр* не было ни одного принимавшего антибактериальные препараты из группы макролидов до исследования (см. табл. 2).

При постановке диагноза пневмонии учитываются как клинические, так и рентгенологические признаки. Клинические малоспецифичные симптомы — кашель, подъем температуры тела выше 38°, а также укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания, мелкопузырчатые хрипы, встречаются не более чем у 70% больных [6, 11, 12]. Отсутствие надежных клинических критериев приводит как к гипо-, так и к гипердиагностике пневмоний. В нашей работе у 28,6% детей с предполагаемой внебольничной пневмонией диагноз не был подтвержден, что согласуется с данными других авторов, сообщающих о гипердиагностике в 27–32,3% случаев [8, 13, 14].

Mycoplasma pneumoniae (ДНК), обнаруженная методом ПЦР в мазке из носоглотки, расценивалась нами как этиологический агент, вызвавший пневмонию. Однако ряд исследований показывают возможность носительства *Мр* в верхних дыхательных путях здоровыми детьми в течение нескольких месяцев, что способствует распространению возбудителя, а также может предшествовать заболеванию. По данным разных авторов, носительство может наблюдаться от 0,2% [4] до 21,2% [9] здоровых детей. Комбинация 2 методов

диагностики позволила бы более точно определить этиологию заболевания. Интерпретация результатов анализов для определения IgM также сопряжена с трудностями, антитела могут не обнаруживаться в ранние сроки заболевания. Золотым стандартом является нарастание титра антител класса IgG в 4 раза в парных сыворотках, взятых с интервалом в 3–4 недели, однако ответ, полученный в столь отсроченные сроки, не позволяет скорректировать тактику лечения пациента. Таким образом, рекомендация использовать для диагностики ПЦР мокроты/мазков из носоглотки, а также IgM к *Мр* сохраняется [11].

В нашей работе медиана обнаружения ДНК *Мр* методом ПЦР в мазке из носоглотки составила 9 дней (min 4, max 15). То есть в пределах 2 недель от начала заболевания, если пациент не получает антибактериальную терапию препаратами из группы макролидов, сохраняется возможность обнаружения ДНК возбудителя.

Несмотря на то, что на наличие респираторных вирусов (аденовирус, РС-вирус, грипп А и В) была обследована почти половина детей (49,5%), ни у кого из них генетический материал респираторных вирусов не был выделен из ротоглотки, что достаточно не характерно, т.к. чаще сообщается о кодетекции с респираторными вирусами [4].

Свистящие хрипы в нашей работе чаще встречались при ВП, хотя нередко эти симптомы описывают при *МрП* или связывают с течением вирусной микст-инфекции, однако в нашем случае коинфекции с другими возбудителями найдено не было. Свистящие хрипы, лейкоцитоз выше 15×10^9 /л или ниже $4,0 \times 10^9$ /л очень редко были связаны с микоплазменной пневмонией, что также согласуется с данными литературы [7, 10].

Анализ клинических симптомов и лабораторных данных показал, что большинство симптомов встречаются с одинаковой частотой в обеих группах, а те, что статистически значимо различаются, не обладают достаточной специфичностью, необходимой для дифференциации с пневмониями, вызванными другими возбудителями. Следовательно, врачи не обладают надежными клинико-лабораторными критериями для постановки этиологического диагноза и нуждаются в лабора-

торном подтверждении этиологии пневмонии для выбора тактики терапии.

Выводы

1. *Mycoplasma pneumoniae* была наиболее частым возбудителем внебольничных пневмоний и преобладала у детей школьного возраста (7–17 лет), тогда как в дошкольном возрасте статистически значимо чаще регистрировались внебольничные пневмонии иной этиологии ($p < 0,01$).

2. При *МрП* одышка, гиперемия ротоглотки, заложенность носа, кашель и дыхательная недостаточность наблюдаются реже, чем при ВП. При *МрП* чаще выслушиваются хрипы в легких, чем при ВП, достоверно чаще они влажные. Поражения верхней доли легких чаще выявляются при *МрП*, правосторонние поражения – при ВП. В общем анализе крови лейкоцитоз, в том числе выше 15 тыс./мкл, а также лейкопения ниже 4 тыс./мкл регистрируются достоверно чаще в группе больных с ВП ($p < 0,01$).

3. Выявление слабовыраженных катаральных симптомов, влажных хрипов без дыхательной недостаточности, поражения верхней доли легких, лейкоцитоза ниже 15 тыс./мкл или его отсутствия у детей в возрасте 11–17 лет позволяет предположить микоплазменную этиологию пневмонии и диктует необходимость лабораторного подтверждения для выбора тактики терапии.

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Литература

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

2. Yun K.W., Wallihan R., Desai A., Alter S. et al. Clinical Characteristics and Etiology of Community-acquired Pneumonia in US Children, 2015–2018. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022; 41(5):381-387. doi: 10.1097/INF.0000000000003475

3. Oumei H., Xuefeng W., Jianping .L, Kunling S. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *J Med Virol*. 2018 Mar; 90(3):421-428. doi: 10.1002/jmv.24963

4. Preeta K Kutty, Seema Jain, Thomas H Taylor, Anna M Bramley et al. *Mycoplasma pneumoniae* Among Children Hospitalized With Community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1; 68(1):5-12. doi: 10.1093/cid/ciy419.

5. Surinder Kumar. *Mycoplasma pneumoniae*: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections. *Indian J Med Res*. 2018 Jan; 147(1):23-31. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1582_16.

6. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):835–845.

7. Biljana Medjo, Marina Atanaskovic-Markovic, Snezana Radic, Dimitrije Nikolic, Marija Lukac, Slobodanka Djukic. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2014 Dec 18; 40:104. doi: 10.1186/s13052-014-0104-4.

8. Atamna A., Shiber S., Yassin M., Drescher M.J., Bishara J. The accuracy of a diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Int J Infect Dis*. 2019 Dec; 89:62-65. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.027.

9. Spuesens E.B., Fraaij P.L, Visser E.G, Hoogenboezem T. et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013; 10(5):e1001444. doi: 10.1371/journal.pmed.1001444.

10. Kannan T.R., Baseman J.B. ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:6724–6729.

11. Клинические рекомендации. Пневмония (внебольничная). – М.: МЗ РФ, 2022. – 82 с.

12. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей : практическое руководство / В.К. Таточенко. – 7-е переработанное и дополненное издание. – М., 2019. – 300 с.

13. Соболенкова, В.С. К вопросу о гипердиагностике пневмоний у детей в первичном звене / В.С. Соболенкова, С.Ю. Федоров // *Детские инфекции*. – 2021. – № 20(3). – С. 55–57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-55-57>

14. Гирина, А.А. Гипердиагностика внебольничной пневмонии у детей и пути ее преодоления / А.А. Гирина [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2018. – № 97(2). – С. 50–54. DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-2-50-54.

References

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. M., 2020:299. (In Russ.)

2. Yun K.W., Wallihan R., Desai A., Alter S. et al. Clinical Characteristics and Etiology of Community-acquired Pneumonia in US Children, 2015–2018. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022; 41(5):381-387. doi: 10.1097/INF.0000000000003475

3. Oumei H., Xuefeng W., Jianping .L, Kunling S. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *J Med Virol*. 2018 Mar; 90(3):421-428. doi: 10.1002/jmv.24963

4. Preeta K Kutty, Seema Jain, Thomas H Taylor, Anna M Bramley et al. *Mycoplasma pneumoniae* Among Children Hospitalized With Community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1; 68(1):5-12. doi: 10.1093/cid/ciy419.

5. Surinder Kumar. *Mycoplasma pneumoniae*: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections. *Indian J Med Res*. 2018 Jan; 147(1):23-31. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1582_16.

6. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):835–845.

7. Biljana Medjo, Marina Atanaskovic-Markovic, Snezana Radic, Dimitrije Nikolic, Marija Lukac, Slobodanka Djukic. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2014 Dec 18; 40:104. doi: 10.1186/s13052-014-0104-4.

8. Atamna A., Shiber S., Yassin M., Drescher M.J., Bishara J. The accuracy of a diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Int J Infect Dis*. 2019 Dec; 89:62-65. doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.027.

9. Spuesens E.B., Fraaij P.L., Visser E.G., Hoogenboezem T. et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med.* 2013; 10(5):e1001444. doi: 10.1371/journal.pmed.1001444.
10. Kannan T.R., Baseman J.B. ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103:6724–6729.
11. Clinical guidelines. Pneumonia (community-acquired). Ministry of Health of the Russian Federation. 2022:82. (In Russ.)
12. Tatochenko V.K. Respiratory diseases in children: A practical guide. 7th revised and enlarged edition, Moscow, 2019:300. (In Russ.)
13. Sobolenkova V.S., Fedorov S.Yu. On the issue of overdiagnosis of pneumonia in children in primary care. *Detskie Infektsii=Children's infections.* 2021; 20(3):55-57. (In Russ.)
14. Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Kovaleva A.V. [and others] Overdiagnosis of community-acquired pneumonia in children and ways to overcome it. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2018; 97(2): 50-54. (In Russ.). DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-2-50-54.

Авторский коллектив:

Бевза Светлана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-926-236-85-68, e-mail: allba@bk.ru

Молочкова Оксана Вадимовна — доцент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-903-763-03-78, e-mail: ci-journal@mail.ru

Ковалев Олег Борисович — профессор кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н.; тел.: +7-916-227-44-73, e-mail: doctor87@list.ru

Шамшева Ольга Васильевна — заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-516-22-57, e-mail: ch-infection@mail.ru

Сахарова Алиса Азизовна — заведующий 3-м инфекционным отделением Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского; тел.: +7-926-441-64-94, e-mail: 79055401482@yandex.ru,

Корсунский Анатолий Александрович — главный врач Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)256-21-62, e-mail: dr.korsunskiy@gmail.com

Паршина Мария Владимировна — студентка 6 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-985-024-05-34, e-mail: m89525472410@yandex.ru

Буркова Кристина Геннадьевна — студентка 6 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, тел.: +7-903-031-67-75 e-mail: burkovakristina@mail.ru

Лабузова Екатерина Аркадьевна — студентка 6 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, тел.: 8-985-056-47-49, e-mail: Schooldiza@gmail.com

Соколова Надежда Валентиновна — врач Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, к.м.н.; тел.: 8-917-555-86-26, e-mail: sokolova22.04@mail.ru



ЛИСТЕРИОЗ В III ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИСХОДЫ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

Д.С. Судаков^{1,2}, А.С. Ковальчук³, А.Л. Бузмакова¹, С.Н. Козловский³, А.Н. Кучерявенко³

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

³Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Listeriosis in the third trimester of pregnancy: the course of the disease and outcomes for the mother and fetus

D.S. Sudakov^{1,2}, A.S. Kovalchuk³, A.L. Buzmakova¹, S.N. Kozlovsky³, A.N. Kucheryavenko³

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction named after D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia

³Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Листерииоз преимущественно поражает людей с измененным иммунитетом, в том числе беременных женщин. По литературным данным, во время беременности листериоз встречается в 17 раз чаще, чем в популяции, зачастую приводя к тяжелым последствиям для плода или новорожденного. С 2005 по 2017 г. в Российской Федерации было зарегистрировано всего 644 случая листериоза. В связи с этим каждый из случаев листериоза при беременности, особенно во второй ее половине, заслуживает отдельного разбора для повышения настороженности врачей и их информированности об особенностях данного заболевания и его лечения.

Цель: оценить особенности течения листериоза в III триместре беременности, исходы заболевания для беременной и плода.

Материалы и методы: проанализированы 4 случая листериоза, диагностированного в III триместре беременности в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в период с 2020 по 2021 г.

Результаты: все пациентки были госпитализированы в III триместре беременности с подозрением на острую респираторную вирусную инфекцию, через 1–4 дня после начала заболевания. Ведущим клиническим симптомом была лихорадка, в клиническом анализе крови – лейкоцитоз с повышением уровня нейтрофилов, рост значений С-реактивного белка и прокальцитонина. *L. monocytogenes* в качестве возбудителя заболевания была идентифицирована уже после родов при бактериологическом обследовании матерей и новорожденных. В течение первых суток после госпитализации все женщины родили: 2 через естественные родовые пути, а в 2 случаях операцией кесарева сечения в экстренном порядке без родовой деятельности. У всех пациенток родились живые дети, которые затем были переведены в детские больницы. 1 ребенок умер, 3 были выписаны домой с выздоровлением.

Заключение: листериоз у беременных протекает как тяжелое инфекционное заболевание, приводящее к пе-

Abstract

Listeriosis mainly affects immunocompromised people, including pregnant women. Listeriosis is 17 times more common in pregnancy than in the population and lead to severe complications for the fetus or newborn. In Russia 644 cases of listeriosis were registered from 2005 to 2017. Every case of listeriosis in pregnant women requires a special analysis. This will increase the alertness of doctors and their awareness of the features of this disease and its treatment in pregnant women.

Aims – to study the features of listeriosis in the third trimester of pregnancy, the outcomes of the disease for the pregnant woman and the fetus.

Materials and methods. We studied 4 cases of listeriosis in the third trimester of pregnancy, identified in the Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin in the period from 2020 to 2021.

Results. All patients were admitted to the hospital in the third trimester of pregnancy with suspected acute respiratory viral infection, from 1 to 4 days after the onset of the disease. The leading symptom was fever. Leukocytosis was in a clinical blood test, and the value of C-reactive protein and procalcitonin were increased. *L. monocytogenes* was identified after childbirth during bacteriological examination of mothers and newborns. All the women gave birth during the first day after admission to the hospital. Two women had vaginal deliveries, and two women delivered by cesarean section. All children were born alive, but they all were transferred to the children's hospital for additional treatment. Finally, one child died, and the other three recovered.

Conclusions. Listeriosis of pregnant women is a severe infectious disease that leads to perinatal losses. The search for laboratory techniques that could be widely and routinely used in pregnant women with fever for early identification of *L. monocytogenes* is relevant. Early identification of this pathogen will make it possible to reasonably choose antibiotics and their dosages, improve prognoses for mother and child.

ринатальным потерям. Актуален поиск лабораторных методик, которые могли бы широко и рутинно применяться у лихорадящих беременных для ранней идентификации *L. monocytogenes*. Ранняя идентификация данного возбудителя позволит своевременно проводить коррекцию антибактериальных препаратов и их дозировки, улучшит прогнозы для матери и ребенка.

Ключевые слова: беременность, роды, новорожденные, листериоз, *Listeria monocytogenes*, *L. Monocytogenes*.

Введение

Заболевание пищевого происхождения, листериоз, возбудителем, которого является *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), преимущественно поражает людей с измененным иммунитетом: больных онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, длительно получающих глюкокортикостероидные препараты, иммунодепрессанты, ВИЧ-инфицированных, лиц пожилого возраста, беременных и новорожденных [1]. В 1992 г. в Российской Федерации начата регистрация листериоза как самостоятельной нозологической формы болезни человека. С 2005 по 2017 г. зарегистрировано всего 644 случая листериоза, максимальное число заболевших было выявлено в 2006–2007 гг. – 75 случаев. Уровень заболеваемости в период с 2005 по 2017 г. колебался от 0,02 на 100 тыс. населения в 2012 г. до 0,05 на 100 тыс. населения в 2006–2007 гг. [2].

L. monocytogenes – это грамположительная, короткая, правильной формы, палочковидная, не образующая спор бактерия. Листерии способны к внутриклеточной вегетации, являются факультативными анаэробами, высокоустойчивыми во внешней среде, растут в широком интервале температур (от +1 до +45°C) и при высокой концентрации соли. При нагревании до 70°C листерии погибают через 29–30 мин, а при достижении температуры 100°C – через 3–5 мин [1, 3–5]. Высокая устойчивость листерий во внешней среде способствует их широкому распространению.

Заражение *L. monocytogenes* может осуществляться пищевым; контактным (от больных животных) и вертикальным (листериозный сепсис

Key words: pregnancy, childbirth, newborn, listeriosis, *Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*.

новорожденных) путями передачи [1]. В таблице 1 представлен перечень продуктов, неблагоприятных с точки зрения риска заражения листериями [6–8].

В связи с этим в национальных клинических рекомендациях 2020 г. «Нормальная беременность» указано, что беременной пациентке должны быть даны рекомендации избегать употребления указанных продуктов [9].

Инкубационный период составляет обычно 2–4 недели. Клиническая картина заболевания характеризуется многообразием проявлений, вариантов течения и исходов болезни. Наиболее часто встречаются лихорадка (в 65% случаев) и гриппоподобный синдром (35–50%). Нередко пациентов беспокоят боли в животе. Расстройства пищеварения в виде тошноты, рвоты, диареи наблюдаются значительно реже (менее 7%) [4]. В таблице 2 приведены основные клинические формы листериоза [1,7]:

Листериоз в 17 раз чаще встречается во время беременности (12/100 000), чем среди небеременного населения (0,7 на 100 000) [10]. Это связывают с имеющейся у беременных женщин недостаточностью клеточно-опосредованного иммунитета.

Листериоз зачастую приводит к тяжелым последствиям для плода или новорожденного, включая выкидыш, мертворождение, неонатальный сепсис и менингит [11,12]. Инфицирование плода происходит вследствие проникновения возбудителя в полость матки как гематогенно через сосуды децидуальной оболочки, так и восходящим (трансамниотическим) путем [13]. Попадая в кровоток плода, *Listeria monocytogenes* начинает размножаться внутри эпителиальных клеток, что вызы-

Таблица 1

Перечень продуктов с высоким риском контаминации *L. monocytogenes*

Категория продуктов	Виды продуктов
Мясные продукты, не прошедшие достаточную термическую обработку	Мясные деликатесы, холодные закуски, паштеты
Охлажденные, в том числе копченые морепродукты	Лосось, тунец, треска, другие виды рыбы
Непастеризованные молочные продукты	Молоко, кефир, йогурт, простокваша домашнего производства
Мягкие сыры	Фета, «голубые сыры», панела
Немытые сырые продукты	Фрукты, овощи

вает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), скопление которых вместе с макрофагами приводит к формированию в паренхиматозных органах специфических гранул, называемых листериомами и являющихся патогномоничными морфологическими признаками данного заболевания [10, 13]. В связи с этим каждый из случаев листериоза при беременности, особенно во второй ее половине, заслуживает отдельного разбора, для повышения настороженности врачей и их информированности об особенностях данного заболевания и его лечения.

Таблица 2

Клинические формы листериоза

Гастроэнтеритическая	Тифоподобная
Ангинозо-железистая	Ангинозо-септическая
Глазо-железистая	Урогенитальная форма у взрослых
Железистая	Кожная
Неврологические формы (менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, психозы)	Смешанная
Листериоз беременных	Листериоз новорожденных (септическое течение)

Цель исследования — оценить особенности течения листериоза в III триместре беременности, исходы заболевания для беременной и плода.

Материалы и методы исследования

Нами были проанализированы 4 случая листериоза, диагностированного в III триместре беременности в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. 3 случая имели место в 2020 г. и 1 в 2021 г.

Возраст пациенток, включенных в исследование, представлен в таблице 3. Средний возраст составил $32,8 \pm 1,9$ года. Данные о соматических заболеваниях, на фоне которых у обследованных пациенток протекали беременность и заболевание листериозом, также приведены в таблице 3. Из таблицы 3 видно, что тяжелых острых и декомпенсированных хронических заболеваний у включенных в исследование пациенток не было.

В таблице 4 приведены данные о наличии у включенных в исследование пациенток гинекологических заболеваний, паритете, осложнениях, имевшихся при настоящей беременности. Тяжелых острых и декомпенсированных хронических гинекологических заболеваний ни в одном случае выявлено не было. 3 пациентки ранее не имели беременностей, и у 1 женщины в анамнезе были

Таблица 3

Соматический статус пациенток

№	Возраст, лет	Сопутствующие состояния и соматические заболевания
1	28	Киста левой почки. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хронический гайморит, ремиссия. Хронический тонзилит, ремиссия. Rh (-) принадлежность крови без АТ
2	37	Варикозная болезнь нижних конечностей
3	33	Хронический цистит, ремиссия. Хронический геморрой, ремиссия. Коронавирусная инфекция, реконвалесценция
4	33	Rh (-) принадлежность крови без АТ

Таблица 4

Гинекологический статус пациенток и данные о течении настоящей беременности

№	Гинекологическая патология	Паритет	Осложнения беременности	Срок гестации при госпитализации, нед.
1	Нет	Первобеременная	Нет	36 6/7
2	Мужской фактор бесплодия, ЭКО ICSI	Первобеременная	Нет	31 1/7
3	Хронический цервицит	СР через ЕРП, ИР в 24 нед. — ВПР плода	Нет	35 2/7
4	Нет	Первобеременная	ГСД, компенсируемый диетой ЖДА 1 ст.	39 4/7

ЭКО ICSI — экстракорпоральное оплодотворение с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки; СР — срочные роды; ЕРП — естественные родовые пути; ИР — индуцированные роды; ВПР — врожденный порок развития; ГСД — гестационный сахарный диабет; ЖДА — железодефицитная анемия.

2 родов: срочные роды через естественные родовые пути и индуцированные преждевременные роды в связи с врожденными пороками развития плода.

Результаты исследования и обсуждение

Все пациентки были госпитализированы в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в III триместре беременности с подозрением на острую респираторную вирусную инфекцию.

В таблице 5 представлены жалобы, предъявляемые пациентками при госпитализации. Ведущим клиническим симптомом была лихорадка: при поступлении у всех пациенток была выявлена фебрильная температура (38,0–39,0°C). 3 пациентки отмечали наличие тянущих болей в нижних отделах живота. У 2 пациенток имели место мажущие кровянистые выделения из половых путей. Миалгии имели место у 1 больной и еще у 1 – боли в горле. Время от начала заболевания до обращения за медицинской помощью и госпитализации у 2 пациенток составило 4 суток, в то время как

2 других были госпитализированы в первые сутки течения заболевания.

Результаты проведенного при поступлении лабораторного обследования включенных в исследование пациенток представлены в таблице 6. Как видно из таблицы 6, у всех больных в клиническом анализе крови при поступлении в стационар был выявлен лейкоцитоз с повышением уровня нейтрофилов. Также у всех пациенток имело место повышение маркеров воспалительного процесса – С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина.

Идентифицировать достоверно источник заражения, как это обычно и бывает при спорадических заболеваниях, ни в одном из 4 изученных нами случаях листериоза в III триместре беременности не удалось.

Результаты бактериологического обследования пациенток, включенных в исследование, приведены в таблице 7. Из таблицы 7 видно, что в одном случае *L. monocytogenes* была выделена из цервикального канала, в 2 случаях была выявлена кон-

Таблица 5

Жалобы при поступлении

№	Лихорадка, °С	Миалгия	Боли в горле	Тянущие боли в низу живота	Кровянистые выделения из половых путей	Время от начала заболевания до госпитализации, сут
1	38,0	Да	Нет	Нет	Нет	4
2	39,0	Нет	Нет	Да	Мажущие, скудные	4
3	38,0	Нет	Да	Да	Мажущие, скудные	1
4	38,7	Нет	Нет	Да	Нет	1

Таблица 6

Результаты лабораторных методов исследования при поступлении

Показатели	Единицы измерения	Лабораторная норма	№			
			1	2	3	4
Лейкоциты	10 ⁹ /л	3,98 – 10,04	11,7	24,05	26,5	13,89
Лимфоциты	%	19 – 40	22,6	8,3	12,8	15,1
Нейтрофилы	%	47 – 72	72,9	82,1	81	75,6
Гемоглобин	г/л	117 – 147	121	117	110	109
Тромбоциты	10 ⁹ /л	150 – 400	226	240	279	173
Общий белок	г/л	66 – 87	84,9	60,1	63,4	60
Креатинин	мкмоль/л	44 – 80	72,9	47,8	48	74
Мочевина	ммоль/л	2,12 – 7,12	2,85	2,5	1,8	3,04
Глюкоза	ммоль/л	4,11 – 5,89	4,57	5,65	6,7	5,56
АЛТ	Ед/л	0 – 33	12,9	61	6	14,3
АСТ	Ед/л	0 – 32	32,7	23,6	15	29,8
Билирубин общий	мкмоль/л	1,2 – 21	7,5	7,5	7,1	5
ЛДГ	Ед/л	240 – 480	268,3	234,1	287	250
СРБ	мг/л	0 – 5	52,6	68,3	133,1	43,6
Прокальцитонин	нг/мл	0 – 0,1	0,4	0,54	0,89	0,4

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок.

таминация полости матки (интраоперационно взятый посев и посев лохий), лишь в 1 случае имела место бактериемия. В 1 случае диагноз листериоза был установлен лишь на основании результатов бактериологического обследования новорожденного.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что ранняя диагностика листериоза у беременных крайне затруднительна. В первую очередь, это связано с неспецифической клинической симптоматикой: ни у одной из описанных пациенток не было каких-либо патогномичных клинических признаков, позволивших заподозрить у них листериоз. Выделение бактериальной культуры *L. monocytogenes* для подтверждения диагноза требует времени: в описанных клинических примерах возбудитель определялся на основании бактериологического исследования, результаты которого были получены спустя несколько дней после родов. Такая задержка с идентификацией возбудителя, несомненно, ухудшает перинатальные исходы. В связи с этим актуален поиск лабораторных методик, которые могли бы широко и рутинно применяться у лихорадящих беременных для своевременного выявления возбудителя. Существующие методы серологической

диагностики затруднены из-за перекрестных реакций со стафилококками и тифо-паратифозными бактериями. Выявление же антител к листериям возможно только со 2-й недели заболевания [14]. Метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет в течение 3 ч выполнить выявление и типирование *L. monocytogenes* из образца крови пациентки [15]. При этом следует учитывать, что данное исследование будет достаточно информативным только при септической форме. В материале из цервикального канала, полученном до излития околоплодных вод, как показало наше исследование, *L. monocytogenes* зачастую отсутствуют и методом ПЦР могут не выделяться. То есть данное исследование более информативно для экспресс-исследования околоплодных вод и образцов крови новорожденных, у матерей которых имела место лихорадка при беременности и в родах.

Все женщины родили в течение первых суток после госпитализации (табл. 8). Роды начались спонтанно у 2 пациенток и завершились через естественные родовые пути. В 2 случаях было принято решение о родоразрешении операцией кесарева сечения в экстренном порядке без родовой деятельности.

Таблица 7

Результаты бактериологического обследования беременных

№	Локус					
	Цервикальный канал	Полость матки интраоперационно	Послед	Лохии	Кровь	Моча
1	<i>Staph. epidermidis</i> <i>Candida albicans</i>	<i>L. monocytogenes</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
2	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Coag. neg. staph.</i>	<i>Ent. faecalis</i>	Роста нет	Роста нет	<i>L. monocytogenes</i>	Роста нет
3	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Coag. neg. staph.</i> <i>Ent. faecalis</i>	—	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
4	<i>L. monocytogenes</i>	—	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i>	Роста нет	Роста нет

Staph. epidermidis – *Staphylococcus epidermidis*; *Coag. neg. staph.* – *Coagulas negative staphylococcus*; *L. monocytogenes* – *Listeria monocytogenes*; *Ent. faecalis* – *Enterococcus faecalis*.

Таблица 8

Сроки и способы родоразрешения

№	Время от госпитализации до родоразрешения	Срок гестации при родоразрешении, нед.	Спонтанное начало родов	Способ родоразрешения
1	1 сут	37	Нет	КС
2	7 ч	31 1/7	Нет	КС
3	14 ч	35 2/7	Да	ЕРП
4	1 сут	39 5/7	Да	ЕПР

КС – кесарево сечение, ЕРП – естественные родовые пути.

Показанием для хирургического абдоминального родоразрешения у пациентки № 1 послужило наличие патологического типа кривой кардиотокограммы на фоне патологического прелиминарного периода, продолжавшегося более суток. У пациентки № 2 после 7 ч нахождения в стационаре возобновились тянущие боли в нижних отделах живота, появились яркие кровянистые выделения из половых путей, при кардиотокографии зарегистрирован патологический тип кривой. На основании перечисленных симптомов был установлен диагноз «Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты» и принято решение о родоразрешении абдоминальным доступом в экстренном порядке. В таблице 9 приведены особенности родов у включенных в исследование пациенток.

У всех пациенток родились живые дети, половая принадлежность, антропометрические показатели и результаты оценок по шкале Апгар новорожденных представлены в таблице 10.

У ребенка пациентки № 1 в посевах содержимого желудка выявлен обильный рост *L. monocytogenes*, в посевах мокроты и крови роста микрофлоры не выявлено. При бактериологическом обследовании ребенка пациентки № 2 был выявлен обильный рост *L. monocytogenes* в посевах крови, отделяемого из ротоглотки и наружного слухового прохода, содержимого желудка, кожных покровов (заушная складка). Бактериологическое обследование ребенка пациентки № 3 показало обильный рост *L. monocytogenes* в посевах, взятых с кожных покровов (заушная складка), а также из содержимого желудка. Ребенок пациентки № 4 в первые сутки

жизни был переведен в детскую больницу, в связи с этим посевы у новорожденного взяты не были.

В связи с имевшимися у новорожденных заболеваниями все дети были переведены в детские больницы (1 – в первые сутки жизни, 2 – во вторые, еще 1 – спустя 2 недели) (табл. 11). 1 ребенок умер, 3 были выписаны домой с выздоровлением. Следует отметить, что неблагоприятный перинатальный исход имел место у ребенка пациентки, у которой время от начала заболевания до родов было самым продолжительным и составило 5 суток.

Выбор стартовой антибактериальной терапии у включенных в исследование пациенток осуществлялся в соответствии с клиническими рекомендациями «Септические осложнения в акушерстве» [16], с последующей коррекцией на основании результатов бактериологического исследования и антибиотикограмм.

При поступлении в стационар пациентке № 1, наряду с инфузионной и антипиретической терапией, была начата антибактериальная терапия азитромицином 500 мг/сут. В 1-е сутки после родов у роженицы сохраняется лихорадка до 38,3°C, антибактериальная терапия продолжена амоксициллином (3,5 г/сут) с клавулановой кислотой (0,5 г/сут) и гентамицином 240 мг/сут. На 2-е сутки после родов пациентка продолжает лихорадить до 38,0°C, СРБ увеличился с 52,6 до 98 мг/л, прокальцитонин увеличился с 0,4 до 11,9 нг/мл. По данным Rg органов грудной клетки и УЗИ органов малого таза – без патологических изменений. Произведена смена антибактериальной терапии: меронем 6 г/сут и ванкомицин 2 г/сут. В дальнейшем – положительная

Таблица 9

Течение родов

№	Осложнения родов	Тип КТГ	Характеристика ОВ	Длительность родов	Объем кровопотери, мл
1	Патологический прелиминарный период	Патологический	Меконий	—	800,0
2	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	Патологический	Меконий	—	650,0
3	Раннее излитие ОВ; хориоамнионит	Нормальный	Меконий	4 ч 5 мин	200,0
4	Патологический прелиминарный период	Нормальный	Меконий	5 ч 20 мин	250,0

КТГ – кардиотокография; ОВ – околоплодные воды.

Таблица 10

Характеристика новорожденных

№	Пол	Вес, г	Рост, см	Оценка по шкале Апгар, баллы
1	Мужской	2640	49	5/6
2	Мужской	1650	41	3/5/5
3	Женский	2540	45	7/8
4	Женский	3600	53	5/7

Неонатальные исходы

№	Диагнозы у новорожденных при переводе в детскую больницу	Сроки перевода в детскую больницу	Исход заболевания
1	Внутриамниотическая инфекция. Неонатальная аспирация мекония. РДС новорожденного. Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде. Асфиксия умеренная при рождении. Анемия неуточненная. Перинатальный контакт по ОРВИ	2-е сутки после родов	Смерть новорожденного
2	Бактериальный сепсис новорожденного, неуточненный. РДС новорожденного. ДН II – III ст. Асфиксия тяжелая при рождении. Мекониальная аспирация. Врожденная анемия вследствие кровопотери у плода. Неонатальная желтуха. Недоношенность 31 неделя. Перинатальный контакт по ОРВИ	2-е сутки после родов	Выписан здоровым
3	Неонатальный листериоз. Недоношенность 35 2/7 нед. Внутриутробная гипоксия. Анемия. Перинатальный контакт по новой коронавирусной инфекции COVID-19	15-е сутки после родов	Выписан здоровым
4	Мекониальная аспирация ДН IV. ВУИ неуточненная генерализованная. Асфиксия в родах умеренная. Легочное кровотечение (плазматранфузия). Судорожный синдром	1-е сутки после родов	Выписан здоровым

ДН – дыхательная недостаточность; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция; РДС – респираторный дистресс-синдром.

динамика в состоянии пациентки, восстановление клинико-лабораторных показателей, выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Пациентке № 2 при госпитализации проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода, начата гемостатическая терапия (транексамовая кислота 5,0 г), магниевая терапия, антипиретическая терапия, антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 г/сут) с положительным эффектом. В течение 1 сут после родов пациентка не лихорадила, тем не менее, в связи с бактериальным сепсисом у новорожденного была усилена антибактериальная терапия: цефтриаксон 2,0 г/сут, гентамицин 240 мг/сут, метронидазол 1,5 г/сут. На 2-е сутки послеродового периода возобновилась лихорадка до 37,8°C, СРБ увеличился с 68 мг/л до 169 мг/л, прокальцитонин 0,54 нг/мл. Произведена смена антибактериальной терапии: меронем 6 г/сут, ванкомицин 2 г/сут, гентамицин 240 мг/сут. По данным Rg органов грудной клетки и УЗИ органов малого таза – без патологических изменений. С 4-х суток послеродового периода, учитывая данные антибиотикограммы, меронем отменен, продолжена терапия ванкомицином и гентамицином, добавлен ампициллин 8 г/сут. С 12-х суток послеродового периода отмечается положительная динамика в состоянии пациентки, восстановление клинико-лабораторных показателей, выписана в удовлетворительном состоянии.

В стационаре пациентке № 3 при поступлении начата инфузионная, антипиретическая терапия, токолитическая терапия гексопринолином и антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г/сут. После родов, учитывая явления хориоамнионита, антибактериальная терапия была усилена гентамицином 160 мг/сут и метронидазолом 1,5 г/сут.

На 1-е сутки послеродового периода в клиническом анализе крови отмечается нарастание лейкоцитоза с 26 до 29 10⁹/л, СРБ увеличился со 113 до 254 мг/л. Выполнена компьютерная томография (КТ). Данных за наличие вторичных очагов отсева в органах грудной, брюшной полости и забрюшинного пространства не получено. Выявлено расширение вен малого таза и тромбоз левой яичниковой вены, свободная жидкость в прямокишечно-маточном углублении. КТ-картина изменений в полости матки может соответствовать проявлениям эндометрита. Произведена смена антибактериальной терапии на меронем 3 г/сут, метронидазол 1,5 г/сут и гентамицин 240 мг/сут. С 8-х суток послеродового периода отмечается положительная динамика в состоянии пациентки, восстановление клинико-лабораторных показателей, выписана в удовлетворительном состоянии.

Пациентке № 4 при поступлении была начата инфузионная, антипиретическая, токолитическая терапия гексопринолином. На фоне проводимой терапии нормализовалась температура тела пациентки, снизились интенсивность и частота схваткообразных болей в нижних отделах живота. По окончании инфузии гексопринолина пациентка самостоятельно вступила в роды. После родов пациентке была начата антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г/сут, метронидазолом 1,5 г/сут. На 1-е сутки после родов сохраняется лихорадка до 37,8°C, произведена смена антибактериальной терапии на ванкомицин 3,0 г/сут. В остальные дни отмечалась нормотермия, восстановление клинико-лабораторных показателей. На 3-и сутки послеродового периода было выполнено УЗИ органов

малого таза — без патологических изменений. Пациентка была выписана на 9-е сутки после родов после окончания курса антибактериальной терапии в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, у 3 из 4 пациенток в качестве стартовой антибактериальной терапии были выбраны цефалоспорины, которые не взаимодействуют с пенициллинсвязывающим белком РВРЗ, имеющимся у листерий, а значит, заведомо неэффективны [10, 17]. По имеющимся литературным данным, пенициллин, ампициллин и амоксициллин, которые также применялись у пациенток, включенных в исследование, эффективны при лечении листериоза, но в больших дозах, чем рекомендовано клиническим протоколом «Септические осложнения в акушерстве» в качестве эмпирической антибактериальной терапии у лихорадящих беременных и родильниц [16, 17]. Синергического действия гентамицина у исследованных пациенток не наблюдалось. В исследованных нами случаях листериоза в III триместре беременности течение заболевания ухудшалось после родов. Выздоровление наступило после смены антибактериального препарата на основании полученной антибиотикограммы. Даже в случае достигнутого клинического улучшения антибактериальная терапия пролонгировалась. Это делалось для профилактики рецидивов заболевания, связанных с неполной эрадикацией *L. monocytogenes* [16].

Заключение

Приведенные клинические примеры продемонстрировали, что листериоз у беременных протекает как тяжелое инфекционное заболевание, приводящее в том числе к перинатальным потерям. Исследование подтверждает актуальность поиска лабораторных методик, которые могли бы широко и рутинно применяться у лихорадящих беременных для ранней идентификации *L. monocytogenes*. Ранняя идентификация данного возбудителя позволит своевременно проводить коррекцию антибактериальных препаратов и их дозировки, а значит, улучшит прогнозы как для матери, так и для ребенка.

Литература

1. Лучшев, В.И. Листериоз / В.И. Лучшев [и др.] // Лечебное дело. — 2005. — № 2. — С. 71–76.
2. Ковалев, В.А. Заболеваемость листериозом в Российской Федерации / В.А. Ковалев [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2019. — Т. 7, № 4. — С. 509–517. doi:10.23888/HMJ201974509-517
3. Vidal E.N. Listeriosis During Pregnancy and in Newborns: 18 Years of Data From a Large Tertiary Hospital in Singapore / E.N. Vidal, V.S. Rajadurai, A.J. Anand, et al. // Pediatric Infect Dis Soc. 2020. — Vol. 9, № 4. — P. 498-501. doi: 10.1093/jpids/piz059.
4. Charlier-Woerther C. Listriose et grossesse / C. Charlier-Woerther, M. Lecuit // La Presse Médicale, 2014. — Vol. 43, № 6. — P. 676–682. doi:10.1016/j.lpm.2014.03.006

5. Садова, Н.В. Врожденный листериоз / Н.В. Садова, А.Л. Заплатников // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 18. — С. 1162–1165.

6. Craig A.M. Listeriosis in Pregnancy: A Review / A.M. Craig, S. Dotters-Katz, J.A. Kuller JA, et al. // Obstet Gynecol Surv. — 2019. — Vol. 74, № 6. — P. 362-368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000683. PMID: 31216045

7. Schlech W.F. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection / W.F. Schlech // Microbiol Spectrum — 2019; 7(3):GPP3-0014-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018

8. British Nutrition Foundation. Nutrition through life. Pregnancy and pre-conception. URL: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/life/pregnancy-and-pre-conception.html> (дата обращения 20.02.2023)

9. Нормальная беременность. Клинические рекомендации, 2022. — URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения 20.02.2023)

10. Southwick F.S. Intracellular pathogenesis of listeriosis / F.S. Southwick, D.L. Purich // Engl J Med. — 1996. Vol. 334, № 12. — P. 770-776. doi: 10.1056/NEJM199603213341206. PMID: 8592552.

11. Lamont R.F. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review / R. F. Lamont, J. Sobel, S. Mazaki-Tovi, et al. // J Perinat Med. — 2011. — Vol. 39, №3. -P. 227-236. doi: 10.1515/jpm.2011.035.

12. Awofisayo A. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales / A. Awofisayo, C. Amar, R. Ruggles, et al. // Epidemiol Infect. — 2015. — Vol. 143, № 2. — P. 249-256. doi: 10.1017/S0950268814000594.

13. Траль, Т.Г. Перинатальный листериоз / Т.Г. Траль [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология — 2020. — Т. 180, №8. — С. 122–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-122-124

14. Лузянина, В.А. *Listeria monocytogenes*: проблемы диагностики и роль в патологии беременности / В.А. Лузянина // Мечниковские чтения-2020 : Материалы 93-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2020 года / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова — Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2020. — С. 260.

15. Стародумова, С.М. Способ быстрой идентификации бактерий рода *Listeria* и патогенного вида *Listeria monocytogenes* с помощью мультиплексной ПЦР / С.М. Стародумова, Е.А. Зайцева // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2014. — № 1(55). — С. 95–97.

16. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации. 2017. — URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/for-specialists/gynecology/> (дата обращения 20.02.2023)

17. Белова, А.В. Листериоз и беременность: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики. / А.В. Белова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. — 2018. — № 4. — С. 187–192. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-187-192>

References

1. Luchshev, V. I. Listeriosis / V. I. Luchshev, V. V. Nikiforov, S. V. Burova, et al. // Lechebnoe delo. — 2005. — № 2. — P. 71-76. (In Russ.)
2. Kovalev, V.A. Sickness of listeriosis in Russian Federation / V.A. Kovalev, N.N. Filatov, E.N. Aleshina, et al. // Science of

the young (Eruditio Juvenium). 2019. — Vol. 7, № 4. — P. 509-517. doi:10.23888/HMJ201974509-517 (In Russ.)

3. Vidal E.N. Listeriosis During Pregnancy and in Newborns: 18 Years of Data From a Large Tertiary Hospital in Singapore / E.N. Vidal, V.S. Rajadurai, A.J. Anand, et al. // *Pediatric Infect Dis Soc.* 2020. — Vol. 9, № 4. — P. 498-501. doi: 10.1093/jpids/piz059.

4. Charlier-Woerther C. Listriose et grossesse / C. Charlier-Woerther, M. Lecuit // *La Presse Médicale*, 2014. — Vol. 43, № 6. — P. 676–682. doi:10.1016/j.lpm.2014.03.006

5. Sadova N. V. Vrozhdenyj listerioz / N. V. Sadova, A. L. Zaplatnikov // *RMZH.* — 2008. — Vol. 16. № 18. — P. 1162-1165. (In Russ.)

6. Craig A.M. Listeriosis in Pregnancy: A Review / A.M. Craig, S. Dotters-Katz, J.A. Kuller JA, et al. // *Obstet Gynecol Surv.* — 2019. — Vol. 74, № 6. — P. 362-368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000683. PMID: 31216045

7. Schlech W.F. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection / W.F. Schlech // *Microbiol Spectrum* — 2019; 7(3):GPP3-0014-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018

8. British Nutrition Foundation. Nutrition through life. Pregnancy and pre-conception. URL: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/life/pregnancy-and-pre-conception.html> (date of application 20.02.2023)

9. Normal pregnancy. Clinical recommendations, 2022. (In Russ.) URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics/ (date of application 20.02.2023)

10. Southwick F.S. Intracellular pathogenesis of listeriosis / F.S. Southwick, D.L. Purich // *Engl J Med.* — 1996. Vol. 334, № 12. — P. 770-776. doi: 10.1056/NEJM199603213341206. PMID: 8592552.

11. Lamont R.F. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review / R. F. Lamont, J. Sobel, S. Mazaki-Tovi, et al. // *J*

Perinat Med. — 2011. — Vol. 39, №3. -P. 227-236. doi: 10.1515/jpm.2011.035.

12. Awofisayo A. Pregnancy-associated listeriosis in England and Wales / A. Awofisayo, C. Amar, R. Ruggles, et al. // *Epidemiol Infect.* — 2015. — Vol. 143, № 2. — P. 249-256. doi: 10.1017/S0950268814000594.

13. Tral T. G. Perinatal lesion of listeriosis infection. Experimental and Clinical Gastroenterology / T. G. Tral, S. G. Kucheryavyi, G. Kh. Tolibova, et al. // — 2020. — Vol. 180, № 8. — P. 122–124. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-122-124

14. Luzyanina V. A. *Listeria monocytogenes*: problems of diagnosis and role in the pathology of pregnancy / V. A. Luzyanina // *Mechnikov readings-2020 : Materials of the 93rd All-Russian Scientific and Practical Student Conference with international participation, St. Petersburg, April 29-30, 2020 / Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Educational Institution Higher Education, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University — St. Petersburg: Northwestern State Medical University I.I. Mechnikova, 2020. — p. 260. (In Russ.)*

15. Starodumova S.M. The way of a quick identification of bacteria genus *Listeria* and pathogenic species of *Listeria monocytogenes* by means of the multiplex polymerase chain reaction / S.M. Starodumova, E.A. Zaitseva // *Pacific medical journal.* — 2014. № 1(55). — P. 95-97. (In Russ.)

16. Septic complications in obstetrics. Clinical recommendations. 2017. (In Russ.) URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/for-specialists/gynecology/> (date of application 20.02.2023)

17. Belova A.V. Lysteriosis and pregnancy: actual issues of diagnostics, treatment and prevention. / A.V. Belova, A.P. Nikonov, V.A. Kaptilnyy, et al. // *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* — 2018. — №4. — P.187-192. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-187-192>

Авторский коллектив:

Судаков Дмитрий Сергеевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующий симуляционным центром Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, к.м.н.; e-mail: suddakovv@yandex.ru

Ковальчук Алексей Сергеевич — врач акушер-гинеколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: Babai_Jo@bk.ru

Бузмакова Алёна Леонидовна — студент лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: a.buzmakova@mail.ru

Козловский Сергей Николаевич — врач акушер-гинеколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: inna-koz@yandex.ru

Кучерявенко Александр Николаевич — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: botkin.zamakush@zdrsv.spb.ru



ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ ДЕНГЕ В СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ВЬЕТНАМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕОИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

В.Т. Хоанг^{1,2}, А.А. Кузин¹, А.Е. Зобов¹, Т.Т. Ха³, А.А. Зобова⁴

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

²Военно-медицинская академия Вьетнама, Ханой, Вьетнам

³Военный институт профилактической медицины, Ханой, Вьетнам

⁴Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Experience in conducting an epidemiological analysis of dengue incidence in the Socialist Republic of Vietnam using geographic information systems

V.T. Hoang^{1,2}, A.A. Kuzin¹, A.E. Zobov¹, T.T. Ha³, A.A. Zobova³

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

²Vietnam Military Medical University, Ha Noi, Viet Nam

³Military Institute of Preventive Medicine, Ha Noi, Viet Nam

⁴Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявить региональные эпидемиологические особенности заболеваемости лихорадкой денге и обосновать подходы к проведению эпидемиологического надзора за заболеваемостью с учётом региональных особенностей ее распределения и факторов риска, влияющих на её формирование.

Материалы и методы: ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости лихорадкой денге по провинциям Социалистической Республики Вьетнам в период с 2017 по 2022 г. Для проведения эпидемиологического анализа заболеваемости лихорадкой денге применена бесплатная версия программы ГИС Аксиомы и приложение Google Earth.

Результаты: отмечено, что случаи заболевания лихорадкой денге зарегистрированы во всех 63 провинциях страны, однако динамика уровней заболеваемости имела широкие пространственные и временные пределы. Уровень заболеваемости в северных провинциях ниже, чем в южных, за исключением г. Ханоя (189,6 ‰). Самый высокий среднемноголетний уровень заболеваемости лихорадкой денге наблюдался в Дананге (659,8 ‰), Биньзюнге (623,3 ‰), Куангбину (565,5 ‰), Бариа-Вунгтау (554,6 ‰) и Кханьхое (544,8 ‰). Показаны результаты сравнительного анализа заболеваемости лихорадкой денге и основных факторов, влияющих на неё, на смежных территориях, уровень заболеваемости лихорадкой денге на которых в значительной степени отличается друг от друга. Продемонстрировано применение геоинформационной системы для проведения эпидемиологического анализа. Установлено, что распределение населения Вьетнама по территориям существенно различается между административными регионами страны, и использование формальной плотности населения для эпидемиологического анализа и

Abstract

Aim: To identify regional epidemiological features of dengue fever and substantiate approaches to conducting epidemiological surveillance for this infection taking into account the regional features of its distribution and risk factors affecting its formation.

Materials and methods: Retrospective epidemiological analysis of dengue incidence in the provinces of the Socialist Republic of Vietnam from 2017 to 2022. To conduct the epidemiological analysis of dengue incidence, a free version of the GIS Axioms (ГИС Аксиомы) program and the Google Earth application were used.

Results: It was noted that cases of dengue fever were registered in all 63 provinces of the country, however, the dynamics of incidence levels had wide spatial and temporal ranges. Excepting Hanoi (189.6 ‰), dengue incidence in the northern provinces are lower than those in the southern provinces. The highest average long-term incidence of dengue fever was observed in Da Nang (659.8 ‰), Binh Duong (623.3 ‰), Quang Binh (565.5 ‰), Ba Ria-Vung Tau (554.6 ‰) and Khanh Hoa (544.8 ‰). The results of a comparative analysis of dengue incidence and the main factors influencing it in the adjacent, the incidences of dengue fever of which are significantly different from each other, are shown. The application of geoinformation systems for epidemiological analysis has been demonstrated. It has been established that the distribution of the population of Vietnam differs greatly between the administrative regions of the country, and the use of population density for epidemiological analysis and forecasting of the epidemiological situation of infectious diseases, including dengue fever, can lead to incorrect results.

Conclusion: The epidemiological situation of dengue fever in Vietnam is characterized by high incidence rates, their wide ranges of spatial and temporal variability, and geo-

прогнозирования эпидемиологической обстановки по инфекционным заболеваниям, в том числе лихорадкой денге, может приводить к неверным результатам.

Заключение: эпидемиологическая обстановка по лихорадке денге во Вьетнаме характеризуется высоким уровнем заболеваемости, его колебанием в широких пределах в пространстве и времени и географической неоднородностью. Применение геоинформационной технологии является одним из перспективных подходов для проведения эпидемиологического анализа и надзора за лихорадкой денге, а также другими инфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: эпидемиологический надзор, эпидемиологический мониторинг, геморрагическая лихорадка денге (денге), геоинформационная система (ГИС), Социалистическая Республика Вьетнам (Вьетнам).

Введение

Геморрагическая лихорадка денге (ГЛД) — вирусная инфекция, вызываемая 4 серотипами DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 и DENV-4) и передаваемая при укусах инфицированных комаров *Aedes aegypti*, реже *Aedes albopictus*. Хотя в большинстве случаев (более 80%) заболевание протекает легко или бессимптомно, вирус ГЛД может вызывать более тяжелую форму, и иногда может развиваться смертельное осложнение. ГЛД угрожает половине населения мира, главным образом, в городских и пригородных районах, и является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, особенно в странах с тропическим и субтропическим климатом [1, 2], в том числе и в Социалистической Республике Вьетнам (далее — Вьетнам).

Во Вьетнаме впервые случаи ГЛД были зарегистрированы в 1959 г. [3]. В период с 1963 по 1995 г. было зарегистрировано более 1,5 млн случаев и более 14 тыс. летальных исходов. С 1997 по 2016 г. было зарегистрировано 1 618 767 случаев ГЛД, в среднем около 80 938 случаев в год (110 случаев на 100 000 населения) [4]. Уровень заболеваемости ГЛД имеет тенденцию к увеличению. Средний ежегодный темп прироста заболеваемости был 9,6% (1,4 — 18,6%). Подъем уровня заболеваемости ГЛД наступает каждые 3—5 лет. При этом средний ежегодный темп снижения летальности был 11,7% (8,4 — 14,9%) [5]. В период с 2007 по 2016 г. экономический ущерб, ежегодно наносимый ГЛД, составил 94,87 млн долларов США (в ценах 2016 г.) [6]. Перечисленные выше показатели подчеркивают актуальность данной инфекции во Вьетнаме.

В настоящее время установлен целый ряд факторов риска распространения ГЛД, в том числе климатические факторы (температура воздуха, влажность, количество осадков), социально-экономические факторы (плотность населения, условия жизни) и др. [7]. В связи с географическим раз-

graphical heterogeneity. The use of GIS technologies is one of the promising approaches for epidemiological analysis and monitoring of dengue fever, as well as other infectious diseases.

Key words: epidemiological monitoring; epidemiological surveillance, dengue hemorrhagic fever (dengue), geographic information system (GIS), Socialist Republic of Vietnam (Vietnam).

нообразием территорий Вьетнама [8] выявление региональных особенностей распределения заболеваемости ГЛД и факторов риска, влияющих на него, является важной задачей для совершенствования эпидемиологического надзора за данной инфекцией и ее контроля.

Цель исследования — выявить региональные эпидемиологические особенности заболеваемости ГЛД и обосновать подходы к проведению эпидемиологического надзора за заболеваемостью с учётом региональных особенностей ее распределения и факторов риска, влияющих на её формирование.

Материалы и методы исследования

Данные о количестве законченных случаев ГЛД были получены из системы онлайн-отчетности Департамента профилактической медицины Вьетнама. Использовались сведения обо всех случаях заболевания ГЛД, зарегистрированных в период с 01.01.2017 г. по 31.12.2022 г. Демографические данные были получены с официального веб-сайта Генерального управления статистики Вьетнама. Климатические показатели (температура, количество осадков) провинций были получены из провинциальных статистических ежегодников.

Рассчитывались уровни заболеваемости ГЛД на 100 000 человек суммарного населения. Для картирования применена бесплатная версия программы ГИС *Аксиомы*. Особенности распределения населения по территориям были оценены по спутниковым снимкам, полученным с помощью приложения *Google Earth*.

Статистическая обработка проведена с помощью программы *IBM SPSS Statistics 25*. Для оценки статистической значимости различий при сравнении уровней заболеваемости и плотности населения 2 смежных провинций Хатинь и Куангбинь, а также при сравнении 2 смежных коммун города

Донгхоя (входящего в провинцию Куангбинь) — Бакли и Намли — использовался тест Уилкоксона. Уровень статистической значимости «р» принимали равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Вьетнам включает в себя 58 провинций и 5 городов центрального подчинения (административные единицы провинциального уровня — далее провинция).

В течение наблюдаемого периода с 2017 по 2022 г. случаи заболевания ГЛД зарегистрированы во всех провинциях Вьетнама, за исключением Шонла (в 2018 и 2019 гг.), а также Лангшона, Лайчау, Каобанга (в 2021 г.), являющихся провинциями северного региона. По сравнению с провинциями южного региона средний многолетний уровень заболеваемости в провинциях северного региона ниже, за исключением Ханоя (189,6⁰/₀₀₀₀) (рис. 1, 2). Уровень заболеваемости ГЛД в южном регионе Вьетнама превышает таковой в северном регионе и свидетельствует о влиянии климатических факторов на распространение переносчиков данной инфекции. В южном регионе климат тропический с круглогодичной температурой выше

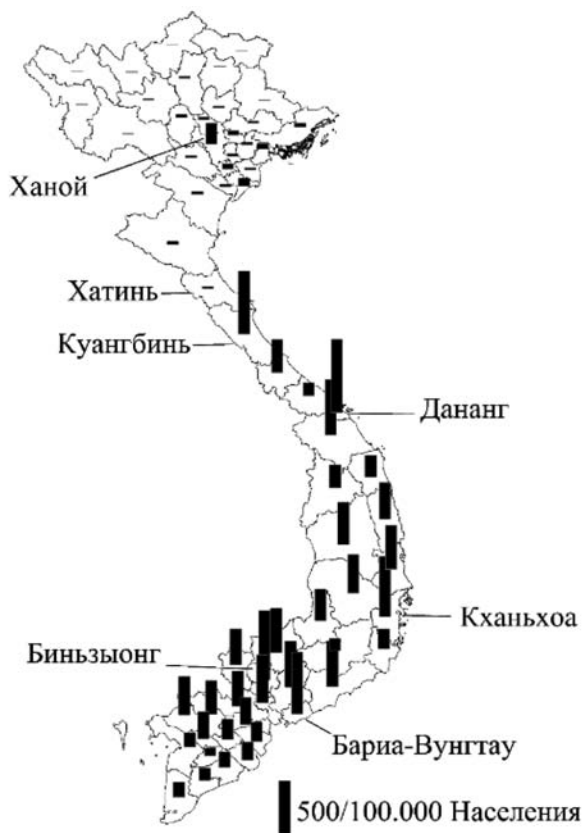


Рис. 1. Распределение средних многолетних уровней заболеваемости ГЛД по провинциям Вьетнама (2017–2022 гг.)

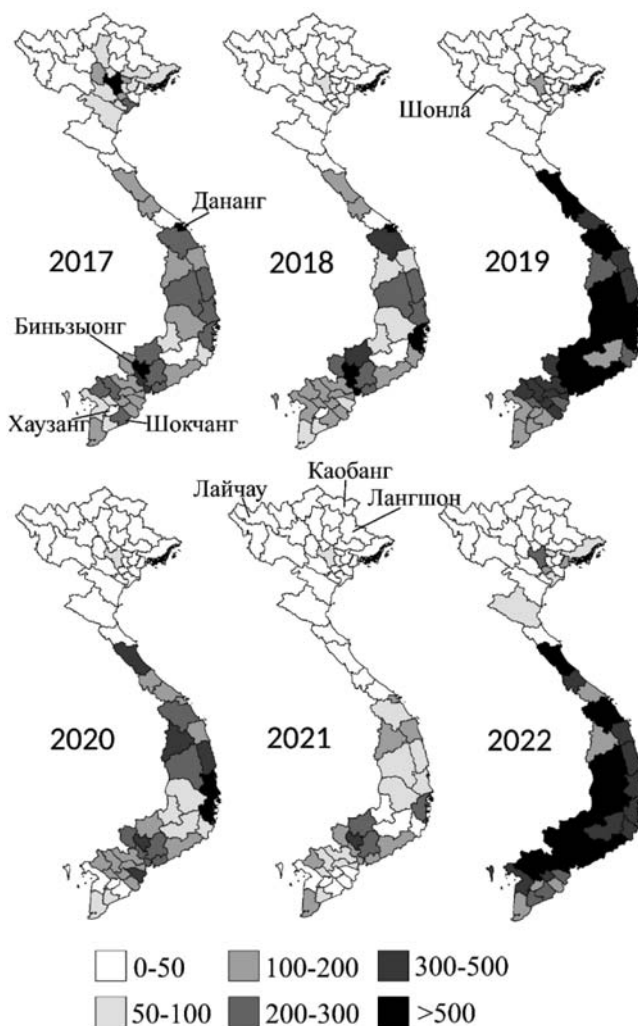


Рис. 2. Динамика распределения уровней заболеваемости ГЛД (на 100 000 населения) по провинциям Вьетнама (2017–2022 гг.)

20°C, что является благоприятным условием для размножения комаров, а низкая температура в зимние месяцы в северном регионе — неблагоприятным условием.

В 2017 г. наблюдался подъем уровня заболеваемости в провинциях северного региона и в 2 провинциях южного региона — Дананге и Биньзюонге, а в 2019 г. и 2022 г. — по всей стране. В 2018 г. и 2020 г. отмечен подъем уровней заболеваемости в отдельных провинциях. В 2021 г. в большинстве провинций наблюдались связанное с распространением пандемии COVID-19 снижение выявляемости ГЛД и соответствующее уменьшение данных в отчетности о заболеваемости (см. рис. 2).

Провинциями с самыми высокими средними многолетними уровнями заболеваемости ГЛД являются Дананг (659,8⁰/₀₀₀₀), Биньзюонг (623,3⁰/₀₀₀₀), Куангбинь (565,5⁰/₀₀₀₀), Бариа-Вунгтау (554,6⁰/₀₀₀₀) и Кханьхоа (544,8⁰/₀₀₀₀). Важно отметить, что уровни заболеваемости ГЛД в каждой провинции колебались в ши-

роких пределах. Например, уровень заболеваемости ГЛД, зарегистрированный в Куангбине в 2019 г. (1495,8 ‰/0000), является самым высоким во Вьетнаме за весь наблюдаемый период и в 14,8 раз превышает зарегистрированный в данной провинции уровень заболеваемости ГЛД в 2017 г. (100,8 ‰/0000) (табл. 1).

Выявлено резкое изменение уровней заболеваемости ГЛД в смежных провинциях – Хатини (20,1 ‰/0000) и Куангбине (565,5 ‰/0000), несмотря на то, что различия между климатическими показателями, влияющими на распространение комаров *Aedes* в данных провинциях, статистически не значимы (табл. 2).

Хотя плотность населения и количество городского населения в Хатини выше, чем в Куангбине ($p = 0,041$ и $p = 0,043$ соответственно), удельный вес городского населения и уровень заболеваемости ГЛД в Хатини ниже, чем в Куангбине ($p = 0,028$ и $p = 0,042$ соответственно).

При более подробном изучении особенностей распределения населения по территории Хатини и Куангбине по спутниковым снимкам, полученным с помощью приложения *Google Earth*, было установлено, что население Хатини распределяется по территории более равномерно по сравнению с Куангбином. Это связано с тем, что большая часть территории Куангбине занята горами, в связи с чем основная масса населения сосредоточена в прибрежной области (рис. 3).

Аналогичное распределение населения отмечается в городе Хатини и городе Донгхое, которые являются городами провинциального подчинения Хатини и Куангбине соответственно. Хотя в 2020 г. плотность населения города Хатини и города Донгхоя составляет 1912 и 872 чел./км² соответственно, наибольшая плотность населения города Донгхоя сосредоточена в прибрежной области, а население города Хатини распределяется по территории равномерно (рис. 4).

Таблица 1

Многолетняя динамика уровней заболеваемости ГЛД в 5 провинциях с самой высокой средней многолетней заболеваемостью за период 2017–2022 гг. (на 100 000 населения)

Провинция	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Средний уровень
Дананг	832,2	597,0	1050,9	174,4	170,8	1133,8	659,8
Биньзыонг	627,3	673,2	712,1	388,9	444,8	893,7	623,3
Куангбинь	100,8	114,7	1495,8	478,7	27,8	1175,2	565,5
Бариа-Вунгтау	279,0	251,0	1414,6	202,8	113,1	1066,9	554,6
Кханьхоа	251,8	569,2	927,6	905,1	206,8	408,2	544,8
Вьетнам	195,2	147,2	344,1	139,8	73,7	373,9	212,3

Таблица 2

Сравнение смежных провинций Хатини и Куангбине по уровню заболеваемости ГЛД и некоторым демографическим и климатическим показателям (2017–2022 гг.)

Показатели	Провинции	2017	2018	2019	2020	2021	2022	p*
Уровень заболеваемости ГЛД (на 100 000 населения)	Хатинь	23,5	12,1	34,4	8,9	2,7	39,0	0,028
	Куангбинь	100,8	114,7	1495,8	478,7	27,8	1175,2	
Плотность населения (чел./км ²)	Хатинь	212	213	215	216	219	–	0,041
	Куангбинь	110	111	112	113	114	–	
Городское население (тыс.чел.)	Хатинь	237,3	245,1	253,9	287,8	293,0	–	0,043
	Куангбинь	182,3	185,2	188,2	207,1	210,1	–	
Удельный вес городского населения (%)	Хатинь	18,6	19,1	19,7	22,2	22,3	–	0,042
	Куангбинь	20,6	20,8	21,0	23,0	23,1	–	
Температура (°C)	Хатинь	23,60	24,83	26,01	25,56	25,13	–	0,068
	Куангбинь	24,9	24,9	26,3	25,6	–	–	
Осадок (мм)	Хатинь	2695	2065	2588	3122	2955	–	0,068
	Куангбинь	2547	1478	2090	3031	–	–	

– нет данных;

* – тест Уилкоксона.

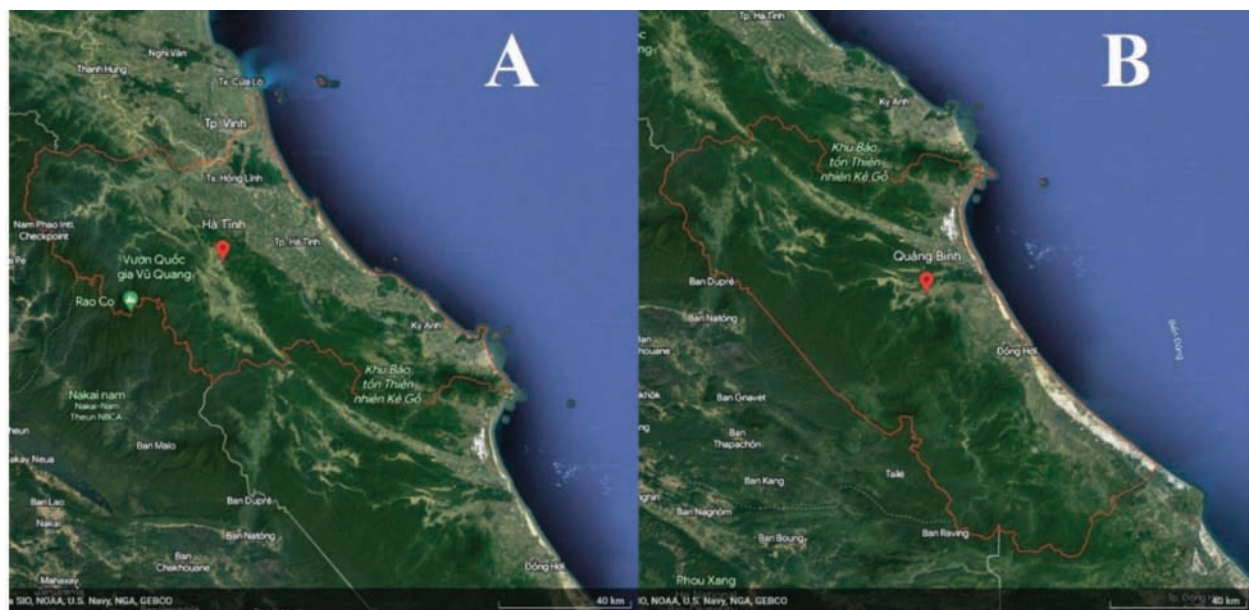


Рис. 3. Географические особенности Хатини (А) и Куангбини (В)

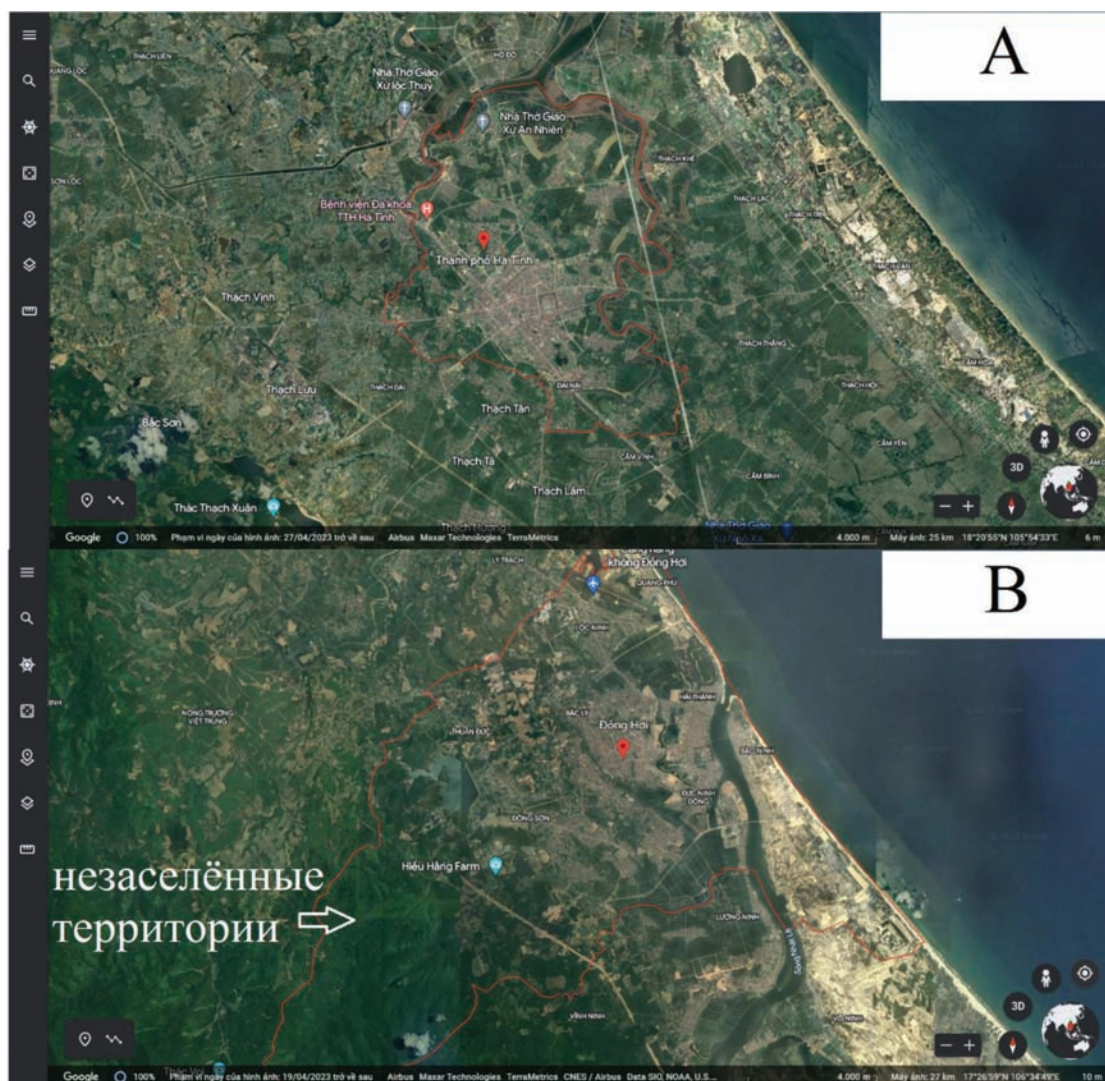


Рис. 4. Особенности распределения населения по территории городов провинциального подчинения Хатини (А) и Куангбини (В)

Необходимо подчеркнуть, что в условиях Вьетнама местами выплода *Aedes aegypti* является широкий спектр разнообразных резервуаров с водой, в том числе искусственных. К ним, например, относятся цветочные вазы, садовые ёмкости для воды, выброшенные автомобильные покрышки и другие подобные предметы, в которых скапливается дождевая вода и которые находятся в непосредственной близости от жилых домов. При этом некоторые исследователи отмечают, что места размножения комаров можно обнаружить и вдали от жилищ человека [9]. Кроме того, средняя дальность полёта комаров *Aedes aegypti* составляет 105,7 м [10]. Данные особенности переносчика обуславливают особое значение плотности населения и плотности застройки населённых пунктов в распространении ГЛД.

Таким образом, из-за особенностей распределения населения по территории истинная плотность населения Куангбини может превышать таковую в Хатини, что, с учётом особенностей биологии переносчика, обуславливает более благоприятные условия для распространения ГЛД. Аналогичный феномен наблюдается также в других смежных провинциях, например, в равнинных смежных провинциях Хаузанге и Шокчанге.

При сравнении Бакли и Намли, которые сопоставимы по исследованным критериям, в том числе и плотности населения, установлено, что среднемесячный уровень заболеваемости ГЛД в Намли (плотность населения — 4363 чел. на км²) статистически выше показателя в Бакли (плотность населения — 2220 чел. на км²) ($p=0,047$).

Кроме того, роль плотности населения в эпидемической передаче ГЛД отчётливо наблюдается в Ханое, показатель плотности населения которого в 2019 г. составляет 2410 чел./км². Хотя город находится на севере, средний многолетний уровень заболеваемости ГЛД за период 2017–2022 гг. составляет 189,6 ‰/0000 и занимает 25-е место по уровням заболеваемости ГЛД, что выше, чем в 11 провинциях южного региона.

Географическое разнообразие распределения населения отмечается также в других провинциях. Кроме того, неоднородность распределения населения наблюдается и в пределах одной провинции (рис. 5).

На рисунке 5 отчётливо видна неравномерность плотности населения на исследованных территориях. При условии одинаковых воздействий других факторов (климатических факторов, плотности переносчика, иммунной прослойки населения, вирулентности возбудителя, проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и др.), если в населённом пункте появляется случай ГЛД, количество людей, находящихся под угрозой зара-

жения данной инфекции, в ситуации 1 очевидно выше, чем в ситуации 2.

Выявлено, что в провинциях южного региона, в которых население сосредоточивается в определённых местах, уровень заболеваемости ГЛД в 2017 г. (год без подъёма уровней заболеваемости ГЛД) был невысоким, но в 2019 г. и 2022 г. — чрезмерно высоким, а в провинциях с более равномерным распределением населения уровень заболеваемости ГЛД колебался в меньших пределах. Поскольку в отношении данной инфекции неточность в регистрации и отчётности о заболеваемости, привычки и знание местного населения, а также эффективность проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и др. в каждой административной единице имеют более или менее постоянный характер, наблюдаемое явление свидетельствует о том, что, наряду с прочими факторами, особенность распределения населения играет важную роль в распространении ГЛД.

Приведённые материалы демонстрируют возможности применения геоинформационной системы (ГИС) для целей эпидемиологического анализа. С помощью ГИС-программ данные представляются в виде интерактивных электронных карт, что облегчает восприятие информации, даёт возможность проведения анализа в географическом контексте и выполнения других процедур, что, в свою очередь, способствует получению более полной информации. С помощью приложения *Google Earth* специалист может анализировать ландшафтные особенности интересующих его территорий в режиме, близком к реальному времени, и получать информацию, которую нельзя получить с помощью таблиц, диаграмм и других средств визуализации данных.

В настоящее время имеются отдельные данные по разработке аналитических и прогностических моделей для оптимизации эпидемиологического надзора за ГЛД [11]. При этом во Вьетнаме в настоящее время влияние плотности населения для разработки прогностических моделей не учитывается или плотность населения провинций применяется без учёта географического разнообразия распределения населения (то есть истинной плотности населения) [4, 7, 12]. Это может являться причиной низкой достоверности прогноза. Кроме того, особенность распределения населения по территории также может влиять на распространение других инфекционных заболеваний, особенно трансмиссивных инфекций, например, лихорадки Чикунгунья, Зика, желтой лихорадки.

Заключение

Таким образом, эпидемиологическая обстановка по ГЛД во Вьетнаме характеризуется высоки-

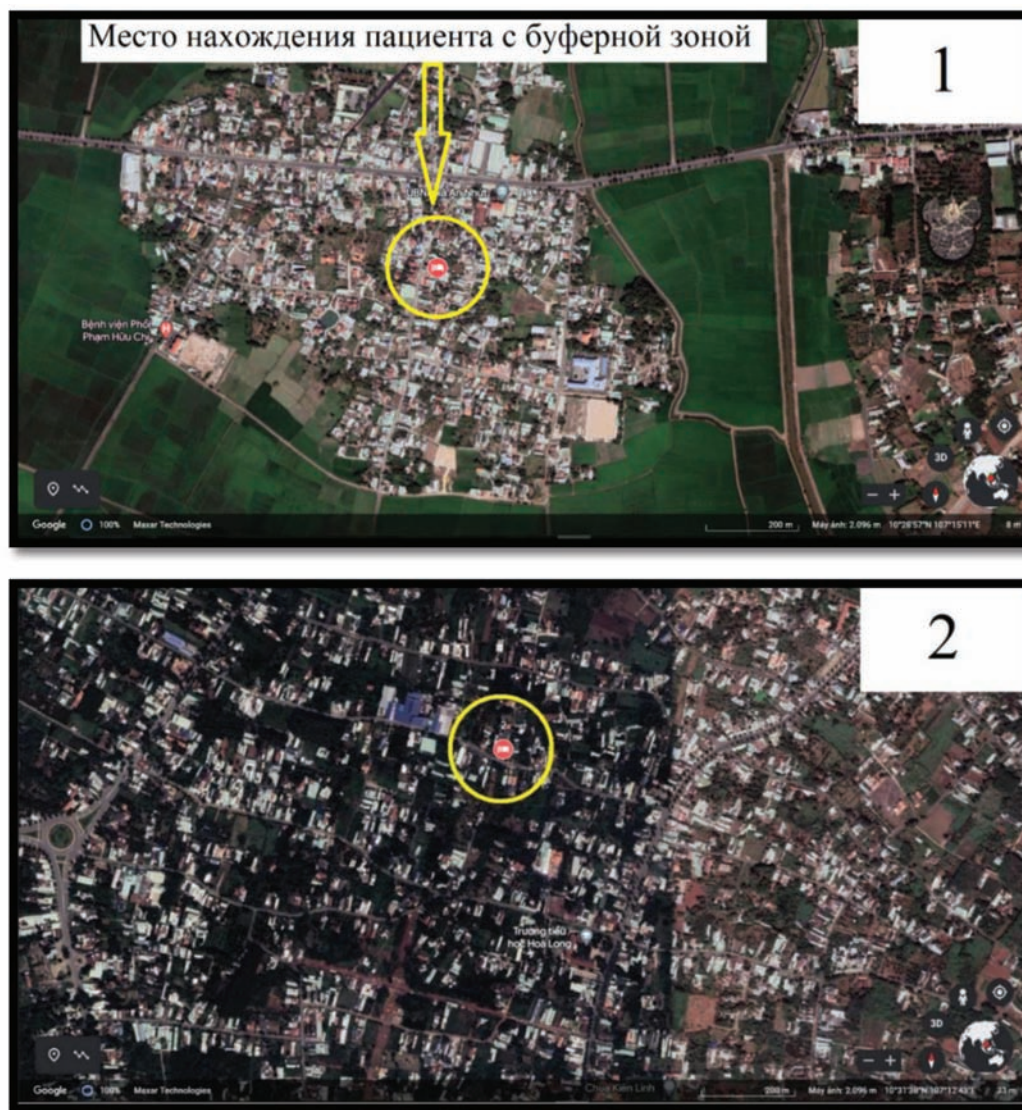


Рис. 5. Географическое разнообразие распределения населения в Вараи-Вунгтау

ми уровнями заболеваемости и географической неоднородностью её распределения по административным территориям в связи с климато-географическими и социально-экономическими характеристиками страны. При проведении эпидемиологического анализа заболеваемости ГЛД и надзора за ней необходимо учитывать не только климатические и социально-экономические факторы, но и географическое разнообразие распределения истинной плотности населения различных административно-территориальных единиц государства. Применение ГИС-технологий является одним из перспективных способов усовершенствования эпидемиологического надзора за ГЛД, повышая визуализацию данных и обеспечивая возможности не только для анализа заболеваемости в реальном времени, но и прогнозирования эпидемиологической обстановки на конкретных административных территориях.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Военному институту профилактической медицины и Департаменту профилактической медицины Вьетнама за помощь при сборе данных.

Литература

1. Zeng Z, Zhan J, Chen L, et al. Global, regional, and national dengue burden from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study 2017. *Clinical Medicine*. 2021; 32(15): e100712. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100712.
2. Messina JP, Brady OJ, Golding N, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nature microbiology*. 2019; 4(9): 1508-1515. DOI: 10.1038/s41564-019-0476-8.
3. Cục y tế dự phòng và phòng chống HIV/AIDS. Báo cáo tổng kết dự án phòng chống SD/SXHD quốc gia và khu vực từ 1999-2002. 2003.
4. Nguyen VH, Tuyet-Hanh TT, Mulhall J, et al. Deep learning models for forecasting dengue fever based on climate data

in Vietnam. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2022; 16(6): e0010509. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010509.

5. Vũ HH, Tồng TTH, Phạm QT, và cs. Số xuất huyết dengue tại Việt Nam giai đoạn 1999 – 2020. Tạp Chí Y học Dự phòng. 2022; Số 32. 2 Phụ bản. tr9–15. DOI: 10.51403/0868-2836/2022/603.

6. Hung TM, Clapham HE, Bettis AA, et al. The estimates of the health and economic burden of dengue in Vietnam. Trends in parasitology. 2018; 34(10): 904-918. DOI: 10.1016/j.pt.2018.07.007.

7. Yin S, Ren C, Shi Y, et al. A Systematic Review on Modeling Methods and Influential Factors for Mapping Dengue-Related Risk in Urban Settings. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022; 19(22): e15265. DOI: 10.3390/ijerph192215265.

8. Хоанг, В.Т. Медико-географическая характеристика Социалистической Республики Вьетнам в аспекте инфекционной заболеваемости на современном этапе / В.Т. Хоанг [и др.] // Сборник статей Всероссийской межведомственной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова / под ред. А.А. Кузина. – СПб.: ВМедА, 2022. – С. 92 – 98.

9. ECDC. Aedes aegypti – Factsheet for experts. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti>

10. Moore TC, Brown HE. Estimating Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) Flight distance: meta-data analysis. Journal of Medical Entomology. 2022; 59(4): 1164-1170. DOI: 10.1093/jme/tjac070.

11. Жуков, К.В. Использование географической информационной системы в эпидемиологическом надзоре на примере арбовирусных инфекций / К.В. Жуков [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – № 10(2). – С. 16-24. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-16-24.

12. Colón-González FJ, Soares BL, Hofmann B, et al. Probabilistic seasonal dengue forecasting in Vietnam: A modeling study using superensembles. PLoS medicine. 2021; 18(3): e1003542. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003542.

References

1. Zeng Z, Zhan J, Chen L, et al. Global, regional, and national dengue burden from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study 2017. Clinical Medicine. 2021; 32(15): e100712. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100712.

2. Messina JP, Brady OJ, Golding N, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. Na-

ture microbiology. 2019; 4(9): 1508-1515. DOI: 10.1038/s41564-019-0476-8.

3. Department of Preventive Medicine and HIV/AIDS Prevention. Summary report of national and regional dengue prevention and control projects from 1999-2002. 2003 (in Vietnamese).

4. Nguyen VH, Tuyet-Hanh TT, Mulhall J, et al. Deep learning models for forecasting dengue fever based on climate data in Vietnam. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2022; 16(6): e0010509. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010509.

5. Vũ HH, Tồng TTH, Phạm QT, et al. Dengue hemorrhagic fever in Vietnam in the period 1999 – 2020. Journal of Preventive Medicine. 2022; No. 32. Supplement 2. p9 – 15. DOI: 10.51403/0868-2836/2022/603 (in Vietnamese).

6. Hung TM, Clapham HE, Bettis AA, et al. The estimates of the health and economic burden of dengue in Vietnam. Trends in parasitology. 2018; 34(10): 904-918. DOI: 10.1016/j.pt.2018.07.007.

7. Yin S, Ren C, Shi Y, et al. A Systematic Review on Modeling Methods and Influential Factors for Mapping Dengue-Related Risk in Urban Settings. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022; 19(22): e15265. DOI: 10.3390/ijerph192215265.

8. Hoang VT, Golubcov OJ, Zbova AA. Medical-geographical characteristics of the Socialist Republic of Vietnam in terms of infectious diseases at the present stage. Collection of articles of the All-Russian Interdepartmental Scientific and Practical Conference dedicated to the 100th anniversary of Academician V.D. Belyakova. Edited by A.A. Kuzin. Saint Petersburg. 2022. p.92-98 (in Russian).

9. ECDC. Aedes aegypti – Factsheet for experts. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti>

10. Moore TC, Brown HE. Estimating Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) Flight distance: meta-data analysis. Journal of Medical Entomology. 2022; 59(4): 1164-1170. DOI: 10.1093/jme/tjac070.

11. Zhukov KV, Udovichenko SK, Nikitin DN, et al. The use of geographic information system in epidemiological surveillance on the example of arbovirus infections. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2021; 10(2): 16-24. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-16-24 (in Russian).

12. Colón-González FJ, Soares BL, Hofmann B, et al. Probabilistic seasonal dengue forecasting in Vietnam: A modeling study using superensembles. PLoS medicine. 2021; 18(3): e1003542. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003542.

Авторский коллектив:

Хоанг Ван Тхан – адъюнкт кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; врач кафедры военной эпидемиологии Военно-медицинской академии Вьетнама; тел.: +7-911-953-76-45, e-mail: hoangthan.hvqu@gmail.com

Кузин Александр Александрович – начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)329-71-77, e-mail: paster-spb@mail.ru

Зобов Андрей Евгеньевич – заместитель начальника кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-950-031-84-26, e-mail: dr.andrey98@yandex.ru

Ха Тхе Тан – заместитель начальника Военного института профилактической медицины, к.м.н.; тел.: +84-904-04-02-25, e-mail: hathetan@gmail.com

Збова Анна Андреевна – студент Института машиностроения, материалов и транспорта Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; тел.: +7-996-780-28-79, e-mail: zbova.2019@mail.ru



СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ПОДРОСТКА НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А.Ю. Комиссарова, О.Л. Тумаш

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

A case of manifestation of acute myeloid leukemia in a teenager on the background of coronavirus infection COVID-19

A.Yu. Komissarova, O.L. Tumash

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Резюме

Данный клинический случай описывает манифестацию острого миелоидного лейкоза на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки подросткового возраста. Изучены и проанализированы данные обследований пациентки, анамнез жизни и заболевания, произведен анализ имеющейся научной литературы, посвященной взаимосвязи COVID-19 с манифестацией лейкоза. Коронавирусная инфекция COVID-19 на фоне острого миелоидного лейкоза протекала в тяжелой форме, с дыхательной недостаточностью и вовлечением в патологический процесс более 90% лёгких по данным компьютерной томографии. Изменения, наблюдаемые в периферической крови, не имели специфических изменений и лишь косвенно указывали на неблагоприятный преморбидный фон. Клинический случай отражает вероятность существования одновременно коронавирусной инфекции COVID-19 и других острых тяжелых заболеваний.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, острый миелоидный лейкоз.

Abstract

This clinical case describes the manifestation of acute myeloid leukemia (AML) against the backdrop of severe COVID-19 infection in a teenage patient. The patient's examination data, medical history, and available scientific literature on the relationship between COVID-19 and leukemia manifestation were studied and analyzed. COVID-19 infection in the context of AML was severe, with respiratory failure and involvement of more than 90% of the lungs according to computed tomography data. Changes observed in peripheral blood did not have specific alterations and only indirectly indicated an unfavorable premorbid background. This clinical case reflects the likelihood of the simultaneous presence of COVID-19 and other acute severe illnesses.

Key words: Coronavirus infection COVID-19, acute myeloid leukemia.

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой заболевание, при котором происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке, реже в некроветворных органах [1,2]. На долю ОМЛ приходится до 90% всех острых лейкозов у взрослых, тогда как в детском возрасте этот показатель составляет около 20% [3].

По данным республиканского канцер-регистра, заболеваемость ОМЛ у детей в Беларуси составляет 0,6–0,8 на 100 тысяч детского населения. Ежегодно в нашей стране насчитывается около 10–12 случаев впервые выявленного ОМЛ среди детей в возрасте от 0 до 18 лет. Чаще всего ОМЛ выявляется в первые 2 года жизни и в подростковом возрасте [4].

Часто при ОМЛ в периферической крови выявляют панцитопенический синдром [5].

В клинике острого периода наиболее часто регистрируются симптомы общей интоксикации, лихорадка, анорексия без значительной потери массы, бледность кожных покровов и видимых слизистых, геморрагический синдром разной степени выраженности [6].

Коронавирусная инфекция COVID-19 оказывает влияние на врожденный и адаптивный иммунитет за счет избыточной продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к изменению клинического течения различных заболеваний. [7]. При поиске описанных клинических случаев манифестации острого лейкоза на фоне COVID-19 в поисковой системе PUBMED при использовании ключевых слов «Миелоидный лейкоз», «COVID-19» на январь 2023 г. найдено порядка 6 статей, связанных с ко-презентацией данной патологии у пациентов.

Клинический случай

Пациентка Н. женского пола, европеоидной расы, 14 лет, проживала в благоприятных социально-бытовых условиях. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен. Пациентка родилась от четвертых родов, вторых живорожденных (1 медикаментозный аборт на сроке до 11 недель, 1 мертворождение), имеется соматически здоровый старший брат. В анамнезе у пациентки пароксизмальные состояния с наличием редких билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом, которые периодически регистрировались на протяжении 5 лет. Девочка неоднократно проходила обследования по поводу данного заболевания, органической патологии со стороны головного мозга выявлено не было. Для контроля и снижения частоты приступов принимала леветирацетам, на фоне приема которого приступы регистрировались с частотой 2–3 раза в год. В анамнезе коллоидные кисты щитовидной железы, сколиоз, миопия слабой степени. Для исключения органической патологии в 2020 г. девочке было выполнено МРТ головного мозга, патологических изменений выявлено не было.

За 48 дней до начала заболевания пациентка проходила профилактический осмотр и обследования по программе диспансеризации — отклонений в соматическом состоянии пациентки не выявлено. В общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ до 21 мм и уровня лимфоцитов крови до 45%.

Пациентка заболела остро 27.09.2022 г. с повышения температуры тела до 39,0°C, появления слабости и миалгии. В последующие сутки сохранялись симптомы интоксикации и лихорадки, к которым присоединился частый и непродуктивный кашель. 02.10.2022 г. у девочки появилась одышка, и она была экстренно госпитализирована в Гомельскую областную детскую клиническую больницу.

На момент поступления состояние пациентки оценивалось как стабильно тяжелое за счет выраженной дыхательной недостаточности (ЧД 27–30 в минуту, SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 88%) и наличием симптомов интоксикации (температура тела 38,3°C, ЧСС 100–120 ударов в минуту, АД 90/60 мм рт. ст.). На момент поступления в стационар в общем анализе крови выявлены такие изменения, как лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитопения и анемия. Динамика изменения показателей общего анализа крови на протяжении заболевания представлена в таблице 1.

В биохимическом анализе крови выявлены следующие патологические изменения: повышение С-реактивного белка до 125,4 мг/мл, снижение содержания общего белка до 61,1 г/л и альбумина до 27,8 г/л. Динамика изменения основных биохимических показателей представлена в таблице 2.

В коагулограмме выявлено патологическое увеличение уровня Д-димеров до 7300 мкг/мл (норма до 450 нг/мл), снижение уровня фибриногена до 0,9 г/л, снижение уровня ПТИ до 0,52%. Динамика

Таблица 1

Динамика изменений в общем анализе крови

День заболевания	RBC, ×10 ¹² /л	Hb, г/л	PLT, ×10 ⁹ /л	WBC, ×10 ⁹ /л	Э, %	П, %	С, %	Л, %	М, %	СОЭ, мм/ч
7	3,6	108	112	3	2	1	40	51	6	36
8	3,44	101	114	2,5	2	2	44	46	6	29
9	3,53	102	148	3,7	1	3	54	35	7	45
11	3,68	107	161	3,84	1	5	55	34	5	31
12	3,87	116	141	3,8		47,7		44,6	7,7	50
14	3,27	97	116	3,17	0	1	38	54	7	33
16	3,4	101	156	3,79	0	1	23	61	5	29
17	3,26	96	141	3,31	0	1	37	53	9	44
18	3,48	102	92	2,18	0	4	86	9	1	—
19	3,38	101	109	2,5	0	2	26	70	2	37
20	3,11	90	146	1,4		42		54,9	3,1	—
21	2,95	88	134	1,81	0	1	57	28	14	34
23	3,21	93	148	3,2		—		73,4	2	—

изменения показателей коагулограммы представлена в таблице 3.

Таблица 2

Динамика изменений основных показателей в биохимическом анализе крови

Биохимический показатель	День заболевания					
	7	9	11	14	16	21
Белок, г/л	61,1	55,4	61,2	64,6	67,8	57,3
Альбумин, г/л	27,8	32,6	35,8	37,6	38,2	29,1
СРБ, мг/л	125,4	105	23,4	11	13	41

При исследовании органов грудной клетки методом компьютерной томографии выявлено гомогенное уплотнение лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» с незначительным симметричным поражением периферических отделов, утолщением междолькового интерстиция (по типу *spazy raving* паттерн), который был наиболее выражен в базальных отделах обоих лёгких. В патологический процесс вовлечено более 90% лёгочной ткани. Также исследование выявило увеличение множественных внутригрудных лимфатических узлов до 16 мм, которые имели тенденцию к слипанию в конгломераты. При ультразвуковом исследовании эхопризнаков патологии сердца, почек, мочевого пузыря выявлено не было. В плевральных полостях выявлено незначительное количество плевральной жидкости полоской до 11 мм. Исследование крови методом иммуноферментного анализа на антитела к SARS-CoV-2 выявило наличие IgG и IgM в периферической крови, исследование мазка со слизистой из носоглотки методом ПЦР выявило наличие РНК SARS-CoV-2. Учитывая совокупность клинико-лабораторных и инструментальных данных, решением врачебного консилиума был выставлен диагноз: «Коронавирусная инфекция COVID-19: двусторонняя интерстициальная пневмония, тяжелое течение. ДН 2 степени». Девочке было назначено лечение согласно приказу МЗ РБ: антибактериальная те-

рапия, а также терапия низкомолекулярными гепаринами в лечебной дозе и глюкокортикостероиды. В связи с выставленным диагнозом на 11-й день заболевания пациентку перевели для дальнейшего лечения в Гомельскую областную инфекционную клиническую больницу, которая на тот момент была перепрофилирована под ковидный госпиталь.

С 12-го по 14-й день от начала заболевания состояние девочки оценивалось как стабильно тяжелое (ЧД 20–22 вдоха в минуту, АД 100/70 мм рт. ст., SpO₂ при донации увлажненного кислорода потоком 3 л/мин составляла 97%, температура тела 36,6–36,8 °С). С целью проведения диагностического поиска пациентке были проведены дополнительные исследования: на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, ПЦР на ЦМВ, ВЭБ, герпес-вирусы 6-го типа, на респираторные вирусы, посев мазка со слизистой из ротоглотки на флору. Проведенный скрининг возбудителей не выявил. При проведении УЗИ органов брюшной полости найдена внутрибрюшная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия.

С 15-го дня заболевания состояние пациентки имело положительную динамику и оценивалось как среднетяжелое (SpO₂ атмосферным воздухом 96%, ЧД 18 в минуту, ЧСС 100–120 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст., температура тела 36,4 °С). Динамика изменения температуры тела пациентки на протяжении заболевания представлена на рисунке 1.

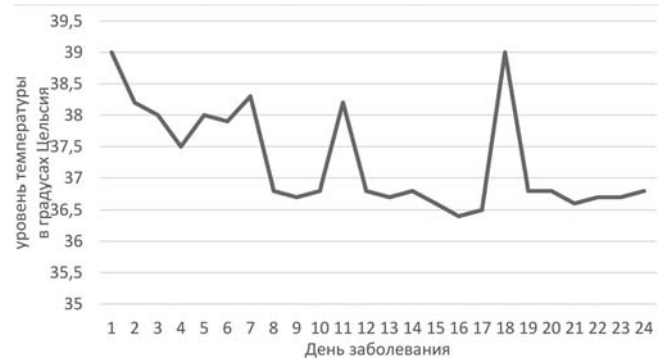


Рис. 1. График температурной кривой

Таблица 3

Динамика изменения основных показателей в коагулограмме

День заболевания	АЧТВ, с	ПВ, с	МНО, с	ПТИ, %	Фибриноген, г/л	Д-димеры, Нг/мл
7	31,4	—	1,62	0,64	2,1	7300
9	30,4	—	1,68	0,62	2,14	5975
10	30,8	—	1,67	0,62	1,84	5100
12	36	26	2,07	0,52	1,1	1664
14	39,6	22,8	1,79	0,7	0,9	1467
16	31,7	18,7	1,49	0,85	1,1	477
21	36,7	19,4	1,5	0,8	1,7	1585

На 18-й день заболевания, учитывая положительную клинико-лабораторную динамику, гормональная и антибактериальная терапия были отменены. На фоне полного благополучия в течение суток после отмены лечения у пациентки выявлены признаки геморрагического синдрома в виде энантемы на твердом небе, положительного симптома «жгута, щипка». Однократно повысилась температура тела до 39,0°C. При пальпации передней брюшной стенки стала доступна глубокой пальпации увеличенная селезенка. В общем анализе крови выявлено снижение уровня лейкоцитов до $2,18 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка консультирована детским гематологом с выполнением биопсии костного мозга. Была продолжена антибактериальная и гормональная терапия, с целью иммунокоррекции однократно введен октагам в дозе 12,5 г.

С 19-го по 24-й день состояние пациентки оценивалось как среднетяжелое (ЧСС 100 – 120 ударов в минуту, ЧД 18 в минуту, АД 110/70 мм рт.ст, температура тела 36,5 – 36,8°C). Общесоматическое состояние пациентки было удовлетворительным. Активных жалоб девочка не предъявляла. При этом сохранялся геморрагический синдром в виде энантемы на твердом небе, геморрагий на коже левого предплечья, в месте наложения жгута.

На 23-й день заболевания проведено КТ- и МРТ-исследование пациентки, по данным которых выявлены инфильтративные изменения костного мозга на уровне костей черепа и лицевого скелета, ребер, позвонков, костей таза. Выявлена генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия.

При сравнительной компьютерной томографии органов грудной клетки отмечалась положительная динамика с сохранением КТ-признаков внутригрудной лимфаденопатии и КТ-признаками инфильтративных изменений костного мозга. По результатам биопсии, представленной на рисунке 2, был выставлен предварительный диагноз: «Неэпителиальная злокачественная опухоль с метастазированием в костный мозг».

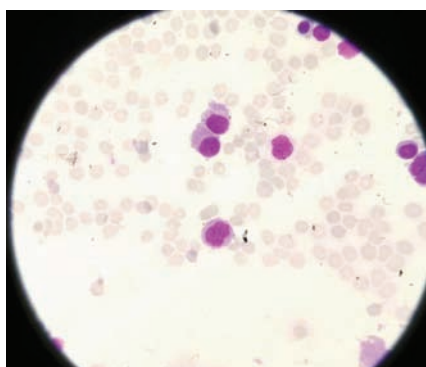


Рис. 2. Фото биоптата из костного мозга из верхней передней подвздошной ости. Окраска азур II – эозином, ув. $\times 400$

На 24-й день заболевания пациентка для дальнейшего дообследования и лечения переведена в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии, иммунологии для дальнейшего наблюдения и лечения. После проведенного дообследования пациентке был выставлен окончательный диагноз: «Острый миелоидный лейкоз с t (11; 19) (q23; 13.3); MLLT3-KMT2A – Положительный, клиническая группа 2».

Обсуждение

Трудности ранней диагностики ОМЛ обусловлены отсутствием симптомов, патогномичных для данного заболевания. Чаще всего классическая манифестация острого миелоидного лейкоза начинается с повышения температуры тела, выраженного интоксикационного синдрома.

Лихорадка вследствие лейкоза (неопластическая) отличается от инфекционно-воспалительной лихорадки следующими особенностями: температура тела ежедневно выше 38,7°C, продолжительность лихорадки более 2 недель, отсутствие проявлений инфекции, реакции на антибактериальную терапию и терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) [8].

Особенностью данной пациентки являлось то, что температура тела была повышена лишь в начальном периоде заболевания, далее регистрировался период апиреksии, после которого повышение температуры тела до высоких цифр было однократным.

Уникальность данного случая определяется ограниченным количеством информации о пациентах педиатрического профиля, с манифестацией ОМЛ на фоне коронавирусной инфекции COVID-19. Динамическое улучшение состояния пациентки на фоне лечения коронавирусной инфекции COVID-19 и постепенное развитие клинических проявлений с улучшением общего состояния пациентки вызвало трудности в определении направления для диагностического поиска.

Заключение

Пациентка с острым миелоидным лейкозом переносила коронавирусную инфекцию COVID-19 в тяжелой форме с развитием пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности. Приведенный клинический пример показывает, что коронавирусная инфекция COVID-19 может протекать тяжело у подростков с ОМЛ, искажая клинические проявления последнего и тем самым затрудняя диагностический поиск.

Литература:

1. L.Fianchi, Del Principe M.I., Cabirata A. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up study from the European Hematology Association survey (EPI-

COVIDENA) // *Haematologica*. — 2023. №108(1). P. 22-33. [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.haematologica.org/article/view/haematol.2022.280847> (дата обращения 20.01.2023)

2. Fagundes E.M., Neto N.N., Caldas L.M. Mortality by COVID-19 in adults with acute myeloid leukemia: a survey with hematologists in Brazil // *Ann Hematol*. — 2022. № 101(4). P.923-925. [Электронный ресурс]. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-021-04659-w> (дата обращения: 20.01.2023).

3. Юдицкий, А.Д. Ранняя диагностика острого лимфобластного лейкоза у детей / А.Д. Юдицкий, Л.С. Исакова, Е.В. Елисеева // *БМИК*. — 2015. — № 8. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannaya-diagnostika-ostrogo-limfoblastnogo-leykoza-u-detey> (дата обращения: 05.02.2023).

4. Информационный портал медработников «Медицинский вестник» [Электронный ресурс]. — URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/ostryj-mieloidnyj-lejkoz-u-detey> (дата обращения 10.02.23)

5. Patel P.A., Lapp S.A., Grubbs G. Immune responses and therapeutic challenges in paediatric patients with new-onset acute myeloid leukaemia and concomitant COVID-19 // *Br J Haematol*. — 2021. №194(3). P.549-553. [Электронный ресурс]. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17517> (дата обращения: 20.01.2023).

6. Нагорная, Н.В. Острый лейкоз у детей / Н.В. Нагорная [и др.] // *ЗР*. — 2013. — № 2 (45). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryj-leykoz-u-detey-1> (дата обращения: 20.01.2023).

7. Barkhordar M, Rostami FT, Yaghmaie M. Spontaneous Complete Remission of Acute Myeloid Leukemia in the Absence of Disease-Modifying Therapy following Severe Pulmonary Involvement by Coronavirus Infectious Disease-19// *Case Rep Hematol*. 2022 URL: <https://www.hindawi.com/journals/crhem/2022/2603607/> (дата обращения: 20.01.2023).

8. Владимирова, С.Г. Нарушения свертывания крови у взрослых больных с впервые выявленным острым лейкозом / С.Г. Владимирова [и др.] // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. — 2014. — № 1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-svertyvaniya-krovi-u-vzroslyh-bolnyh-s-vpervyye-vyyavlennym-ostrym-leykozom> (дата обращения: 20.02.2023).

References

1. L.Fianchi, Del Principe M.I., Cabirta A. COVID-19 in adult acute myeloid leukemia patients: a long-term follow-up

study from the European Hematology Association survey (EPI-COVIDENA) // *Haematologica*. — 2023. №108(1). P. 22-33. [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://www.haematologica.org/article/view/haematol.2022.280847> (data obrashcheniya 20.01.2023)

2. Fagundes E.M., Neto N.N., Caldas L.M. Mortality by COVID-19 in adults with acute myeloid leukemia: a survey with hematologists in Brazil // *Ann Hematol*. — 2022. № 101(4). P.923-925. [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-021-04659-w> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

3. Yuditskiy A.D., Isakova L.S., Yeliseyeva E.V. Rannaya diagnostika ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey // *BMIK*. 2015. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rannaya-diagnostika-ostrogo-limfoblastnogo-leykoza-u-detey> (data obrashcheniya: 05.02.2023).

4. Informatsionnyy portal medrabotnikov «Meditsinskiy vestnik» [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://medvestnik.by/konspektvracha/ostryj-mieloidnyj-lejkoz-u-detey> (data obrashcheniya 10.02.23)

5. Patel P.A., Lapp S.A., Grubbs G. Immune responses and therapeutic challenges in paediatric patients with new-onset acute myeloid leukaemia and concomitant COVID-19 // *Br J Haematol*. — 2021. №194(3). P.549-553. [Elektronnyy resurs]. — URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17517> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

6. Nagornaya N.V., Vil'chevskaya E.V., Dudchak A.P., Bordyugova E.V., Marchenko E.N. Ostryj leykoz u detey // *ZR*. 2013. №2 (45). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryj-leykoz-u-detey-1> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

7. Barkhordar M, Rostami FT, Yaghmaie M. Spontaneous Complete Remission of Acute Myeloid Leukemia in the Absence of Disease-Modifying Therapy following Severe Pulmonary Involvement by Coronavirus Infectious Disease-19// *Case Rep Hematol*. 2022 URL: <https://www.hindawi.com/journals/crhem/2022/2603607/> (data obrashcheniya: 20.01.2023).

8. S.G.Vladimirova, L.N.Tarasova, I.A.Dokshina, V.V.Cherepanova, G.N.Mustafina Narusheniya svertyvaniya krovi u vzroslykh bol'nykh s vpervyye vyyavlennym ostrym leykozom // *Gemorragicheskiye diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-svertyvaniya-krovi-u-vzroslyh-bolnyh-s-vpervyye-vyyavlennym-ostrym-leykozom> (data obrashcheniya: 20.02.2023).

Авторский коллектив:

Комиссарова Анна Юрьевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, магистр наук; тел.: +375(44)771-51-19, e-mail: annakomsi@gmail.com

Тумаш Оксана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +375(29)738-53-05, e-mail: tumash_ox@mail.ru



МЕНИНГИТ ХАНТАВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.А. Гарбузов¹, Ю.А. Федькина², А.Л. Байракова^{1,2}, О.Л. Тимченко², Д.А. Хавкина^{1,3},
Т.А. Руженцова^{1,4}, П.В. Чухляев^{1,3}

¹ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

² Московский государственного медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³ Станция скорой и неотложной помощи им. А.С. Пучкова, Москва, Россия

⁴ Московский филиал медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия

Meningitis of hantavirus etiology

A.A. Garbuzov¹, Yu.A. Fedkina², A.L. Bairakova^{1,2}, O.L. Timchenko², D.A. Khavkina^{1,3}, T.A. Ruzhentsova^{1,4},
P.V. Chukhlyaev^{1,3}

¹ Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

² Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³ Station of ambulance and emergency care named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

⁴ Moscow branch of the Medical University «Reaviz», Moscow, Russia

Резюме

Описан клинический случай серозного менингита у пациента при подтвержденной геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Несмотря на среднетяжелое течение заболевания с умеренным геморрагическим синдромом, у больного имело место развитие острой почечной недостаточности с одновременным возникновением редкого осложнения – воспаления менингеальных оболочек, вызванного хантавирусом.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, геморрагическая лихорадка, менингит, природно-очаговые болезни, хантавирусы.

Введение

Природно-очаговые болезни широко распространены в Евразии, в том числе и на территории Российской Федерации. Россия занимает одно из лидирующих мест по природно-очаговым инфекциям среди стран континента, что остаётся серьёзной проблемой для здоровья населения [1, 2]. Среди жителей Москвы ежегодно регистрируется около 200 случаев заболеваний природно-очаговыми инфекциями. Наибольшее число случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) – около 90% из всех зарегистрированных по Российской Федерации в год – регистрируется в Приволжском федеральном округе. Однако и в Западной Сибири, и Дальневосточном регионе сохраняется достаточно высокая эпизоотическая и эпидемическая активность природных очагов. Регулярно отмечаются случаи заражения ГЛПС и в Московской области, и на других территориях Центрального федерального округа (во Владимир-

Abstract

The article describes a clinical case of serous meningitis in a patient with confirmed hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). Despite the moderate-severe course of the disease with moderate hemorrhagic syndrome, the patient had the development of acute renal failure with the simultaneous occurrence of a rare complication – inflammation of the meningeal membranes caused by hantavirus.

Key words: HFRS, hemorrhagic fever, meningitis, natural focal diseases, hantaviruses.

ской, Тверской, Тульской, Смоленской областях). Как правило, случаи заболевания связаны с посещением приусадебных участков городским населением для уборки в весенний период после зимнего перерыва.

ГЛПС – острый вирусный нетрансмиссивный природно-очаговый зооноз, характеризующийся системным поражением мелких сосудов, сосудисто-эндотелиальной дисфункцией с резким повышением проницаемости сосудов, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [2]. Возбудители ГЛПС относятся к роду хантавирус, который включает более 30 различных серотипов и генотипов. В дальневосточных регионах Российской Федерации ГЛПС вызывается вирусами *Hantaan*, *Seoul*, *Amur*, природными очагами которых являются восточноазиатская мышь и серая крыса [3]. Для территории европейской части характер-

ны вирусы *Puumala*, а также два подвида вируса *Dobrava/Belgrade – Sochi u Kurkino*, распространяемые кавказской лесной мышью и рыжей полевкой соответственно. По данным литературы, в европейских странах заболевание, ассоциированное с вирусом *Puumala*, представляет легкий вариант хантавирусной инфекции, при которой летальность не превышает 0,1%. Тяжелая форма заболевания наблюдается редко [4]. Существует мнение, что заболевание, ассоциированное с вирусом *Dobrava / Belgrade*, протекает в более тяжелой форме. На азиатской территории наиболее патогенными для человека являются вирусы *Hantaan, Seoul, Amur*. Согласно другим источникам [7], клинические проявления ГЛПС не зависят от серотипа хантавируса, и заболевание при инфицировании любым вариантом возбудителя может протекать и как клинически выраженное, с развитием тяжелых осложнений, и в легкой форме, или субклинически, с отсутствием явных признаков инфекционного процесса.

В клинической картине преобладает поражение почек с развитием острой почечной недостаточности на фоне вирусемии, которая сопровождается интоксикацией и генерализованным васкулитом. В результате поражения сосудов повышается сосудистая проницаемость, возникают плазморея, диффузные нарушения микроциркуляции и тромбогеморрагический синдром. Поражение почек происходит за счет развития нарушений кровотока, не исключается прямое поражение канальцев и интерстиция вирусом [5, 6]. При взаимодействии вируса с базальной мембраной канальцев развивается иммунное воспаление, обуславливающее характерную симптоматику. Необходимо учитывать, что развитие геморрагических проявлений зависит от тяжести течения заболевания, а диагноз ГЛПС считают доказанным, когда клинические признаки соответствуют характерному течению болезни с учётом лабораторных данных и эпидемиологического анамнеза. Несмотря на то, что применение специфических лабораторных методов исследований позволяют достаточно быстро верифицировать диагноз ГЛПС, зачастую возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику с рядом других патологий, нередко являющихся причиной развития неблагоприятных исходов.

Основной проблемой для клинициста является недостаточная специфичность, а нередко лишь наличие незначительных общеинфекционных симптомов в первые 3, а иногда и 5 дней заболевания, что не только не позволяет заподозрить и подтвердить диагноз на раннем этапе, но и препятствует своевременному назначению терапии, создавая фон для ухудшения состояния пациента и развития осложнений. В то же время на тяжесть

течения заболевания большое влияние оказывают индивидуальные особенности пациента. Своевременная оценка клинических симптомов, данных комплекса результатов общих и специфических лабораторных исследований позволяет организовать адекватное динамическое наблюдение за текущим состоянием пациента и своевременно корректировать терапию.

К наиболее сложным для клинициста относятся случаи развития осложнений на фоне атипичной клинической картины ГЛПС. В таких ситуациях возможно ориентироваться на эпиданамнез и лабораторные данные, свидетельствующие о подтверждении заболевания. Анализ литературных данных показывает крайне малое число публикаций, посвящённых сведениям об осложнениях, возникающих как в раннем, так и в отдалённом периоде ГЛПС, что негативно влияет на уровень знаний и настороженность врачей. В качестве примера приводим описание клинического случая нетипичной картины ГЛПС с развитием редко встречаемого осложнения – воспаления оболочек головного мозга, вызванного возбудителем хантавирусной природы.

Клинический случай

Мужчина С., 37 лет поступил в инфекционную клиническую больницу (ИКБ) № 2 г. Москвы 26.10.2020 г. с направительным диагнозом «Кишечная инфекция неуточненной этиологии» на 5-й день от момента появления первых симптомов болезни. При поступлении пациент предъявлял жалобы на головную боль, повышение температуры тела до 39°C, рвоту 2–3 раза в сутки, тошноту, жидкий стул более 10 раз за сутки без патологических примесей, дискомфорт в поясничной области, уменьшение количества мочи, ухудшение зрения.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент считает себя больным с 22.10.2020 г., когда отметил повышение температуры тела до 38°C с ознобом и сильной головной болью. В течение последующих 4 дней отметил повышение температуры тела до 39°C, ощущение тяжести в поясничной области, уменьшение количества мочи. Самостоятельно принимал жаропонижающие средства без существенного облегчения симптомов болезни. В день поступления к общей слабости, головной боли, тошноте присоединились рвота и жидкий стул без патологических примесей более 10 раз. В связи с этим был госпитализирован по экстренным показаниям бригадой скорой медицинской помощи.

Из эпидемиологического анамнеза стало известно, что за 3 недели до появления первых симптомов пациент проживал в частном доме на территории Владимирской области. Со слов пациента, на участке имелись плодовые деревья (яблоне-

вый сад); из животных встречались лесные мыши и кроты. В этот период мужчина употреблял большое количество немывтых упавших на землю фруктов, выполнял пыльные ремонтные работы.

Семейный и аллергологический анамнез не отягощен, вредных привычек не имеет. Среди перенесённых заболеваний отмечены ОРВИ и гаймориты. Операций и травм не было. Имеет врожденную аномалию развития мочевыделительной системы — аплазию левой почки и удвоение чашечно-лоханочной системы правой почки.

При объективном обследовании общее состояние пациента расценено как средней тяжести: температура тела 39°C, цвет кожных покровов — бледно-розовый, кожа влажная, отмечается скудная геморрагическая сыпь на нижних конечностях. Склеры инъецированы с кровоизлиянием под конъюнктиву. Полость зева обычной окраски, миндалины не увеличены, налетов нет. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений — 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 75 ударов в минуту, артериальное давление — 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, чувствительный в околопупочной области, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не увеличены. Стул жидкий, без патологических примесей, более 10 раз в сутки. При поколачивании правой поясничной области отмечается чувствительность. Мочеиспускание редкое, безболезненное, диурез — 1,2 л в сутки. Очаговая и менингеальная симптоматика отсутствует.

В клиническом анализе крови на 2-й день поступления в стационар (27.10.2020 г.), 6-е сутки от начала заболевания выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево: лейкоциты — $15,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы — 6%, сегментоядерные — 67%, лимфоциты — 23%, моноциты — 4%; эритроцитоз: гемоглобин — 187 г/л, эритроциты — $6,15 \times 10^{12}/\text{л}$; и выраженная тромбоцитопения: тромбоциты — $44 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отмечены признаки почечной недостаточности: увеличение креатинина до 199 мкмоль/л (референтные значения 71–115 мкмоль/л), мочевины до 11 ммоль/л (референтные значения 1,7–8,3 ммоль/л); повышение С-реактивного белка (СРБ) до 95 мг/л (референтные значения 0–5 мг/л), Д-димера — до 1945 нг/мл (референтные значения 140–255 нг/мл). По результатам исследования электролитов крови отмечена небольшая гипонатриемия: натрий — 133 ммоль/л (референтные значения 134–146 ммоль/л), калий — 3,48 ммоль/л (референтные значения 3,4–4,5 ммоль/л).

Анализ крови на RW и антитела к ВИЧ — отрицательные.

В общем анализе мочи, выполненном на 2-й день стационарного наблюдения, зарегистрировано: удельный вес — 1006 г/л (референтные значения 1003–1028 г/л), рН 6,0 (референтные значения 5,0–7,5), незначительная протеинурия — 0,1 г/л, глюкоза не выявлена, лейкоцитурия до 7 в поле зрения (референтные значения 0–2 в поле зрения), эритроциты единичные в поле зрения (референтные значения 0 в поле зрения), бактерии 15 в поле зрения (референтные значения 0–2 в поле зрения).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. УЗИ органов брюшной полости показало увеличение левой доли печени, расширение воротной вены, сладж-синдром, увеличение селезенки, умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. По данным УЗИ почек, мочевого пузыря и мочевыводящих путей: увеличение размеров правой почки (170×77 мм), контуры неровные, границы нечеткие, увеличение толщины ее паренхимы до 23 мм с повышением эхогенности, удвоение чашечно-лоханочной системы, без признаков нарушения оттока мочи.

Учитывая наличие тошноты, рвоты и жидкого стула, пациенту проводилась комплексная регидратационная и симптоматическая терапия. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия, наблюдалось сохранение интоксикационного синдрома, нарастание интенсивности головной боли. Учитывая жалобы пациента на рвоту и жидкий стул, было проведено дополнительное обследование — бактериологическое исследование кала на наличие возбудителей кишечных инфекций, которое исключило наличие патогенных бактерий.

При повторном осмотре 28.10.2020 г. (3-й день от момента госпитализации, 7-й день от начала заболевания) отмечены жалобы на сильную головную боль, обнаружены менингеальные симптомы: выявлена ригидность мышц затылка.

В этот же день с диагностической целью была проведена спинномозговая пункция с целью анализа ликвора. При исследовании спинномозговой жидкости выявлены воспалительные изменения: белок — 0,55 г/л (референтные значения 0,22–0,33 г/л), цитоз — 30 кл/мкл (референтные значения 3–5 кл/мкл), лимфоциты — 25% (референтные значения 80–85%), моноциты — 5% (референтные значения — единичные), глюкоза — 3,1 ммоль/л (референтные значения 2,78–3,89 ммоль/л), хлориды — 119,7 ммоль/л (референтные значения 120–128 ммоль/л). Исследование ликвора методом ПЦР на наличие вирусов (*Parvovirus B19*, *Rubella virus*, *Epstein-Barr virus*, *Cytomegalovirus*, *HHV-1*, *HHV-2*, *Varicella zoster*, *Enterovirus*, а также *Anaplasma phagocytophilum*, *Borellia burgdorferi sensu lato*, *Toxoplasma gondii*,

Haemophilus influenzae, *Neisseria meningitidis*, *Borrelia spp.*, *M. tuberculosis*), условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) показало отрицательные результаты. Последующее комплексное бактериологическое исследование отдельных локусов (мазка из зева, ротоглотки, носовой полости), в том числе биологических жидкостей (мочи, спинномозговой жидкости), не выявило роста аэробных и анаэробных микроорганизмов.

На 4-е сутки (29.10.2020 г.) в биохимическом анализе крови выявлено нарастание азотемии: мочевина — 24,9 ммоль/л (референтные значения 1,7–8,3 ммоль/л), креатинин — 381 мкмоль/л (референтные значения 71–115 мкмоль/л). Учитывая эпидемиологический анамнез, повышение уровня мочевины, креатинина, снижение диуреза, данные спинномозговой пункции, пациенту было проведено исследование сыворотки крови на наличие антител к возбудителям ГЛПС — хантавирусам, методом ИФА, которое выявило положительный титр антител 1:1000. Учитывая требования к диагностике вирусных инфекций, повторный анализ сыворотки крови, взятой через 8 дней, подтвердил диагноз по четырёхкратному нарастанию титра антител до 1:6400.

Таким образом, на основании данных эпидемиологического анамнеза, результатов инструментальных исследований и нарастания лабораторных показателей, свидетельствующих о развитии почечной недостаточности (азотемии), тромбоцитопении, пациенту был поставлен диагноз «А.98.5: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, среднетяжелое течение». Осложнения основного заболевания: «Серозный менингит, среднетяжелого течения, острая почечная недостаточность средней степени тяжести». Сопутствующий диагноз: «Врожденная аномалия развития мочевыделительной системы — аплазия левой почки, полное удвоение правой почки». Тяжесть состояния больного обусловлена выраженностью интоксикационного, менингеального синдромов, нарастающей почечной недостаточностью.

Назначение соответствующей этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, в том числе пульс-терапии дексаметазоном, способствовало улучшению общего состояния пациента: исчезла общая слабость, нормализовалась температура тела, купирована головная боль, регрессировали менингеальные знаки, наблюдалось увеличение диуреза до 2 л/сут. Учитывая наличие у пациента бактериурии и лейкоцитурии, была назначена дополнительно антибактериальная терапия — ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. На фоне проводимого лечения отмечалась и положительная лабораторная динамика: нормализовались уровни лейкоцитов, мо-

чевины и креатинина. К моменту выписки на 18-й день с момента госпитализации в общем анализе мочи сохранялся низкий удельный вес (1010 г/л), показатели белка и лейкоцитов находились в пределах референсных значений.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует многообразие возможных проявлений хантавирусной инфекции, что необходимо учитывать вместе с данными о неблагоприятной эпидемиологической обстановке, анамнезом, результатами клинического осмотра и лабораторной диагностики. Особенностью клинического случая следует считать воспаление мозговых оболочек, наряду с отсутствием основных типичных клинических признаков ГЛПС, а также резкое ухудшение состояния пациента к концу первой недели от начала заболевания с появлением и последующим нарастанием менингеальной симптоматики. В данном случае симптомы желудочно-кишечной дисфункции не только замаскировали признаки ГЛПС, но и свидетельствовали о многообразии её проявлений, которые затрудняют диагностику данного заболевания. Описанный клинический пример подчеркивает необходимость учёта полиморфности проявлений хантавирусной инфекции в настоящее время.

Литература

1. Савицкая, Т.А. Обзор хантавирусных инфекций в мире, эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г. / Т.А. Савицкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2021. — № 2. — С. 62–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-62-70.
2. Ткаченко, Е.А. История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, А.А. Ишмухаметов // Медицинский совет. — 2017. — № 4. — С. 86–92. DOI: 10.21518/2079-701X2017-4-86-92.
3. Ling, J.J. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (*Rattus norvegicus*) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe / J.J. Ling [et al.] // J Med Virol. — 2019. — № 91(5). — P. 724-730. DOI: 10.1002/jmv.25390.
4. Бородина, Ж.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема современности / Ж.И. Бородина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2019. — № 6. — С. 419–427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
5. Морозов, В.Г. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / В.Г. Морозов [и др.] // Медицинский совет. — 2017. — № 5. — С. 156–161. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161.
6. Ткаченко, Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Е.А. Ткаченко [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — Т. 15, № 3. — С. 23–34.
7. Дмитриев, И.В. Сложности диагностики в случае летального исхода от геморрагической лихорадки с почечным синдромом / И.В. Дмитриев, О.К. Киреева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2020. — Т. 19, № 1. — С. 148–155.

References

1. Savickaya, T.A. Obzor hantavirusnyh infekcij v mire, epidemiologicheskoj situacii po gemorragicheskoj lihoradke s pochechnym sindromom v Rossijskoj Federacii v 2020 g. i prognoz na 2021 g. / T.A. Savickaya [i dr.] // Problemy osobo opasnyh infekcij. — 2021. — № 2. — S. 62-70. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-62-70.
2. Tkachenko, E.A. Istoriya izucheniya etiologii gemorragicheskoj lihoradki s pochechnym sindromom / E.A. Tkachenko, A.A. Ishmuhametov // Medicinskij sovet. — 2017. — № 4. — S. 86–92. DOI: 10.21518/2079-701X2017-4-86-92.
3. Ling, J.J. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (*Rattus norvegicus*) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe / J.J. Ling [et al] // J Med Virol. — 2019. — № 91(5). — P. 724-730. DOI: 10.1002/jmv.25390.
4. Borodina, ZH.I. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom — problema sovremennosti / ZH.I. Borodina, O.E. Carenko, K.M. Monahov, L.I. Bagautdinova // Arhiv" vnutrennej mediciny. — 2019. — №6. — S.419-427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427.
5. Morozov, V.G. Klinicheskie osobennosti gemorragicheskoj lihoradki s pochechnym sindromom v Rossii / V.G. Morozov, A.A. Ishmuhametov, T.K. Dzagurova, E.A. Tkachenko // Medicinskij sovet. — 2017. № 5. — S. 156-161. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161.
6. Tkachenko, E.A. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom (istoriya, problemy i perspektivy izucheniya) / E.A. Tkachenko [i dr.] // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. — 2016. — Т. 15. — № 3. — S. 23-34.
7. Dmitriev, I.V. Slozhnosti diagnostiki v sluchae letal'nogo iskhoda ot gemorragicheskoj lihoradki s pochechnym sindromom / I.V. Dmitriev, O.K. Kireeva // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. — 2020. — Т. 19, № 1. — S. 148-155.

Авторский коллектив

Гарбузов Александр Александрович — младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: os.vertebra@mail.ru

Федькина Юлия Алексеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н.; тел.: 8(495)365-24-85, e-mail: yulija05@mail.ru

Байракова Александра Львовна — старший научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; ассистент кафедры клинической микробиологии и фаготерапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.б.н.; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: alexandrabl@mail.ru

Тимченко Ольга Леонидовна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н.; тел.: 8(495)365-24-85, e-mail: otimchenko@mail.ru

Хавкина Дарья Александровна — младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; врач-терапевт отделения неотложной медицинской помощи взрослого и детского населения Станции скорой и неотложной помощи им. А.С. Пучкова; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: havkina@gmail.com

Руженцова Татьяна Александровна — заместитель директора по клинической работе Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней московского филиала медицинского университета «Реавиз», д.м.н.; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

Чухляев Павел Владимирович — младший научный сотрудник научного клинко-диагностического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; врач-терапевт отделения неотложной медицинской помощи взрослого и детского населения Станции скорой и неотложной помощи им. А.С. Пучкова; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: pafachka@gmail.com



ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ VARICELLA ZOSTER-ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ВИРУСА

Н.В. Матиевская¹, Е.О. Самойлович², Г.В. Семейко², О.В. Гвозделюк¹, А.С. Юшкевич³

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

³ Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Generalized Varicella Zoster infection in a patient with lymphogranulomatosis after bone marrow transplantation: clinical and laboratory characteristics and virus genotyping

N.V. Matsiyenskaya¹, E.O. Samoilovich², G.V. Semeyko², O.V. Gvozdelyuk¹, A.S. Yushkevich³

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

³ Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Резюме

Представлено описание лабораторного подтвержденного клинического случая генерализованной Varicella Zoster-инфекции у пациентки с лимфогранулематозом после трансплантации костного мозга.

Обнаружение вируса Varicella Zoster в биологическом материале проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы «РеалБест ДНК VZV» производства Вектор-БЕСТ, Российская Федерация. Выделение вирусной ДНК из биологического материала выполняли с помощью набора «АртPHK MiniSpin» (Арт-БиоТех, Беларусь) или QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Германия).

Заболевание имело атипично тяжелое течение, представленное не только поражением кожных покровов и слизистых оболочек, но и развитием энцефалита, миокардита, пневмонии. Заболевание характеризовалось острым началом, с наличием выраженного интоксикационного синдрома, признаков панкреатита с появлением распространенной везикулезной сыпи на туловище и конечностях, склонной к слиянию, расположенной в том числе и на волосистой части головы, на стопах и ладонях. Заболевание осложнилось присоединением вторичной бактериальной инфекции, в связи с чем пациентка получала как противовирусное лечение, так и терапию антибиотиками широкого спектра.

Вirus отнесен к клейду 3 (или генотипу E2 по старой классификации), тому же генотипу, что и вирусы, циркулировавшие в г. Минске. Этот случай является первым в Республике Беларусь описанным случаем генерализованной VZV-инфекции, подтвержденной лабораторно с использованием молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: Varicella Zoster, генотипирование, генерализованная форма, лимфогранулематоз, трансплантация костного мозга.

Abstract

A description of a laboratory confirmed clinical case of generalized Varicella Zoster infection in a patient with lymphogranulomatosis after bone marrow transplantation is presented.

Detection of the Varicella Zoster virus in biological material was carried out by real-time PCR using the RealBest DNA VZV test system manufactured by Vector-BEST, Russian Federation. Isolation of viral DNA from biological material was performed using the ArtRNA MiniSpin kit (ArtBioTech, Belarus) or QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Germany).

The disease had an atypically severe course with a multi-organ lesion, represented not only by lesions of the skin and mucous membranes, but also by the development of encephalitis, myocarditis, and pneumonia. The disease was characterized by an acute onset, with a pronounced intoxication syndrome, signs of pancreatitis with the appearance of a widespread vesicular rash on the trunk and extremities, prone to fusion, located, including on the scalp, on the feet and palms. The disease was complicated by a secondary bacterial infection, in connection with which the patient received both antiviral treatment and broad-spectrum antibiotic therapy.

The virus was assigned to clade 3 (or E2 genotype according to the old classification), the same genotype as the viruses circulating in Minsk. This case is the first described case of generalized VZV infection in the Republic of Belarus, confirmed by laboratory using molecular genetic methods.

Key words: Varicella Zoster, genotyping, generalized form, Hodgkin's disease, bone marrow transplantation.

Введение

Вирус ветряной оспы, вирус *Varicella Zoster* (VZV) — ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae*, роду *Varicellovirus*, является высококонтагиозным патогеном, повсеместно распространен в мире. Первичная VZV-инфекция протекает в виде ветряной оспы. В странах умеренного климата ветряная оспа чаще всего встречается в детском или молодом возрасте. После первичной инфекции вирус переходит в стадию латенции, персистирует в нейронах чувствительных ганглиев. Реактивация латентной инфекции приводит к возникновению опоясывающего герпеса. VZV-инфекция у пациентов с иммуносупрессией является широко распространенной оппортунистической инфекцией. К группам риска по развитию тяжелых форм VZV-инфекции относятся пациенты с лейкемией, лимфомами, после трансплантации органов, костного мозга, стволовых клеток, со злокачественными опухолями, получающие иммуносупрессивную терапию стероидными гормонами или химиотерапию, с синдромом приобретенного иммунодефицита и др. Иммунокомпрометированные пациенты подвержены риску развития тяжелых форм VZV-инфекции, включая висцеральную форму, протекающую в виде пневмонии, гепатита, энцефалита, с развитием ДВС-синдрома. При этом характерно появление длительно сохраняющейся атипичной обильной распространенной сыпи, элементы которой могут присутствовать на ладонях и подошвах, а также могут быть геморрагическими [1, 2].

Согласно современной классификации, выделяют 7 утвержденных клэйдов вируса *Varicella Zoster*, обозначаемых арабскими цифрами 1–6 и 9, и 2 предварительных, обозначаемых римскими цифрами VII и VIII, которые имеют преимущественно региональное распространение [3, 4]. Известно, что различные генетические варианты вируса *Varicella Zoster* привержены к определенному географическому распространению. Так, вирусы, относящиеся к клэйду 1 и 3 (генотипы E1 и E2 по старой классификации) имеют наиболее широкое распространение в Европе, к клэйду 2 (генотип J) — в Японии и странах Азии, к клэйдам 4, 5, 6 и 9 (генотипы M1–M4) — в странах Африки и Центральной и Южной Америки [5, 6].

Представлено описание лабораторно верифицированного клинического случая тяжелой генерализованной формы *Varicella Zoster*-инфекции на основании анализа медицинской документации пациентки Г., 1986 года рождения, госпитализированной в областной инфекционный стационар.

В целях этиологической диагностики материал везикул был исследован на присутствие РНК энте-

ровирусов, вируса *Varicella Zoster*, ДНК цитомегаловируса.

Обнаружение вируса *Varicella Zoster* в биологическом материале проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы «РеалБест ДНК VZV» производства Вектор-БЕСТ, Российская Федерация. Выделение вирусной ДНК из биологического материала выполняли с помощью набора «АртРНК MiniSpin» (АртБиоТех, Беларусь) или QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Германия).

С целью последующего секвенирования и генотипирования вируса выполняли амплификацию 3 фрагментов генома (ORF21, ORF22, ORF50) методом обычной или гнездовой ПЦР в зависимости от исходного количества вирусной ДНК в пробе с использованием описанных в литературе праймеров [7].

Клинический случай

Пациентка Г., 1986 года рождения, поступила в приемное отделение инфекционной больницы 13.01.2021 г. с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр; тошноту, вздутие живота, боли в животе в эпигастриальной области, отсутствие стула в течение 4 суток, першение в горле; наличие множественных элементов папуло-везикулезной сыпи на коже лица, волосистой части головы, шеи, грудной клетки, живота, спины, верхних конечностей, на коже ладоней, нижних конечностей, стоп; повышенную потливость; выраженную общую слабость.

Анамнез жизни: лимфома Ходжкина (2014 г.); трансплантация стволовых кроветворных клеток костного мозга (01.09.2020 г.). Ветряную оспу перенесла в детстве. В ноябре 2020 г. перенесла COVID-19, острый пиелонефрит.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 08.01.2021 г., когда впервые появились боли в эпигастрии, тошнота, рвота, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Обращалась в больницу, осмотрена хирургом, острая хирургическая патология исключена, назначено гастропротективное амбулаторное лечение (омепразол, гефал). С 09.01.2021 г. по 10.01.2021 г. беспокоили те же жалобы, выполняла рекомендации. С 11.01.2021 г. появилась пятнисто-папулезная сыпь одновременно на туловище и конечностях, был отмечен приступ судорог с кратковременной потерей сознания на фоне фебрильной температуры тела. Было выполнено обследование: компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК) и головного мозга, МРТ головного мозга. По данным КТ ОГК — двусторонняя интерстициальная пневмония с высокой степенью вероятности вирусной этиологии, степень тяжести КТ1. КТ головного мозга: участки нерезко выраженного понижения плотности

паренхимы мозга в передних и медиальных отделах височной области и в островковой доле. МРТ головного мозга: в обоих полушариях головного мозга определяются диффузно расположенные равновеликие участки повышенной гидратации, расположенные преимущественно кортикально-субкортикально в большей степени в теменных долях. Заключение: МР-картина диффузных изменений головного мозга, вероятно, воспалительного характера (менингоэнцефалит?). Учитывая полиорганность поражения, наличие выраженного абдоминального болевого синдрома, судорожного синдрома, интерстициальной пневмонии, обильной сыпи, пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение многопрофильного стационара с диагнозом: «Острый панкреатит. Судорожный синдром от 11.01.2021 г. Экзантема, этиология уточняется. Лимфома Ходжкина, период ремиссии. Тромбоцитопения. Иммунодефицитное состояние. Нарушение электролитного обмена. Системный тромбоз мелких сосудов головного мозга? COVID-19, двусторонняя интерстициальная пневмония в стадии реконвалесценции».

Результаты исследования спинномозговой жидкости от 12.01.2021 г.: цвет — бесцветный, прозрачный, количество клеток $2,4 \times 10^6/\text{л}$, белок 0,39 г/л, глюкоза 3,1 ммоль/л. После исключения острой хирургической патологии, острого периода COVID-19 (RNA SARS Cov-2 методом ПЦР отрицательная от 13.01.2021 г.) 13.01.2021 г. пациентка была переведена в областной инфекционный стационар.

После поступления в инфекционную больницу у нее сохранялись симптомы выраженной интоксикации — лихорадка до $38,9^\circ\text{C}$, тошнота, вздутие и боли в эпигастральной области живота, отсутствие аппетита. В течении первых 3 суток (13–15.01.2021 г.) продолжали появляться новые пятнисто-папулезные элементы сыпи на туловище и конечностях, нарастала общая слабость, беспокоила интенсивная головная боль. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалась гипотония, тахикардия на минимальную физическую нагрузку. Отмечено увеличение размеров печени, селезенки. С 15.01.2021 г. новых элементов сыпи не было, на месте прежних появились пустулы с серозно-гнойным содержимым, корочки.

По результатам УЗИ брюшной полости выявлено увеличение размеров печени, наличие диффузных изменений в печени и в поджелудочной железе, хронического холецистита. Отмечен асцит (выпот в брюшной полости в умеренном количестве), выпот в плевральной полости с обеих сторон (справа 12 мм, слева — 10 мм).

УЗИ сердца: ЭхоКГ-признаки расширения камеры ЛЖ и ЛП незначительной гипертрофии миокарда ЛЖ, гипокинез МЖП. ФВ — 49%. МР 1 ст. ТР 1 ст. ЛА 1 ст.

ЭКГ: миграция водителя ритма, выраженная брадикардия. Частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС). Неполная блокада ПНПГ. Синдром ранней реполяризации желудочков, удлинение интервала QT.

Кардиологом был выставлен диагноз: «Миокардит средней степени тяжести. III. Недостаточность МК II-III. ЖЭС. Синусовая брадикардия».

Иммунограмма пациентки. За 2 месяца до настоящего заболевания пациентке была выполнена иммунограмма крови, по результатам которой выявлен выраженный дисбаланс, избыточная активация иммунной системы, наличие Т-клеточного и В-клеточного иммунодефицита: лейкоциты — $4,19 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — 60,1%. CD3+Т-лимфоциты — 93,1% (N: 58–85%), абс. — 2,34 кл/мкл (N: 0,6–2,3); CD19+В-лимфоциты — 0,2% (N: 6–23%), абс. — 0,05 кл/мкл (N: 0,11–0,53), CD3+CD4+Т-хелперы — 16,7% (N: 30–61%), CD3+Anti HLA-DR+ — активированные Т-лимфоциты — 69,8% (N: 3–15%), CD3+CD8+цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) — 71,4% (N: 11–38%), CD8+Anti HLA-DR+ — активированные ЦТЛ — 60,5%, CD3+CD16+/CD56+Т-натуральные киллеры (NK) — 5,2% (N: 0–5%), CD3-CD16+/CD56+-NK — 5,3% (N: 5–25%), отношение CD4/CD8 — 0,23 (N: 0,6–2,3). В исследуемой популяции лимфоцитов периферической крови имеет место увеличение содержания общих Т-лимфоцитов, преимущественно за счет цитотоксических Т-лимфоцитов, выраженное снижение Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, В-лимфоцитов.

В лабораторных анализах у пациентки имели место умеренно выраженная анемия (Hb — 93–100 г/л), тромбоцитопения ($90–115 \times 10^9/\text{л}$), нормо- и лейкопения ($2–4,5 \times 10^9/\text{л}$), с нейтрофильным сдвигом влево (палочкоядерные — 20–8%, сегментоядерные — 70–67%), увеличенная СОЭ (16–18 мм/ч). На момент поступления в инфекционную больницу отмечались выраженные воспалительные изменения в крови — увеличение показателей СРБ (176–40 мг/л), прокальцитонина (1,44 нг/мл), ферритина (до 2771 мкг/л), ЛДГ (до 1115 Ед/л), лактата (4,11–1,87). Выявлено наличие цитолитического и холестатического биохимических синдромов (АСТ — 124 Ед/л, АЛТ — 145 Ед/л) коагулопатии, увеличение уровня тропонина (98 мг/л), амилазы крови (304 Ед/л) и диастазы мочи (7230–3385 U/l).

Исследование крови методом ПЦР на ДНК цитомегаловируса, ВПГ I/II, РНК энтеровирусов были отрицательными, однако 18.01.2021 г. в соскобе из везикул на коже была выявлена ДНК VZV, что позволило верифицировать этиологию заболевания.

Диагноз заключительный: Основной: Генерализованная форма Varicella Zoster-инфекции, тяже-

лое течение. Распространенное поражение кожи и слизистых. Энцефалит, судорожный синдром. Миокардит средней степени тяжести. ИИ., недостаточность митрального клапана II–III, частые желудочковые экстрасистолы, синусовая брадикардия.

Осложнения. Внегоспитальная двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония, средней степени тяжести. ОРДС легкой степени. ДН1.

Заболевание протекало на фоне сопутствующей гематологической патологии: Лимфогранулематоз. 4В стадия. Трансплантация костного мозга от 01.09.2020 г. Состояние после курса терапии моноклональными антителами от 23.12.2020 г. Тромбоцитопения. Анемия средней степени тяжести, смешаной этиологии состояние после гемокоррекции от 17.01.2021 г. Иммунодефицитное состояние. Орофарингиальный кандидоз.

За время нахождения в стационаре пациентка получала комплексную противовирусную, антибактериальную, патогенетическую и симптоматическую терапию: вальтрекс, меропенем, ванкомицин, омепразол, квамател, гордокс, флуконазол, алеркапс, фолиевая кислота, урсокапс, гефал, пробиолонг, метоклопрамид, панкреатин, вавин, инфузионная терапия. С заместительной целью выполнена трансфузия альбумина, эритроцитарной массы.

На фоне проводимого лечения отмечена положительная клинико-лабораторная динамика, 21.01.2021 г. переведена из отделения реанимации в общее отделение инфекционной больницы, 08.02.2021 г. (26 койко-дней) выписана из стационара с клиническим выздоровлением.

Результаты генотипирования вируса *Varicella Zoster*, обнаруженного в содержимом везикул. Для генотипирования вируса была выбрана стратегия идентификации 7 точечных мутаций, локализуемых в 3 генах. С этой целью были секвенированы небольшие (400 – 500 п.о.) фрагменты генов, кодирующих белки: оболочечный протеин UL37 (ORF21), большой оболочечный протеин (ORF22), поверхностный гликопротеин М (ORF50). На основании анализа значимых позиций генома было установлено, что выявленный вирус *Varicella Zoster* относится к клэйд 3 (или генотипу E2 по старой классификации [8]), тому же клэйд 3, что и изученные нами ранее с использованием молекулярных методов вирусы от пациентов из г. Минска с различными клиническими формами инфекции (первичным инфицированием вирусом *Varicella Zoster*, ветряной оспой новорожденного, опоясывающим лишаем) [9].

Обсуждение

Представлен случай генерализованной тяжелой формы *Varicella Zoster*-инфекции, подтвержденной

выделением ДНК вируса из соскобов везикул. Заболевание имело атипично тяжелое течение с полиорганным характером поражения, представленное не только поражением кожных покровов и слизистых оболочек, но и развитием энцефалита, миокардита, пневмонии. Несмотря на то, что пациентка перенесла первичную инфекцию *Varicella Zoster* в виде ветряной оспы в детском возрасте (из данных анамнеза), повторная инфекция имела атипично тяжелое течение. Заболевание характеризовалось острым началом, с наличием выраженного интоксикационного синдрома, признаков панкреатита с появлением распространенной везикулезной сыпи на туловище и конечностях, склонной к слиянию, расположенной в том числе и на волосистой части головы, на стопах и ладонях. Заболевание осложнилось присоединением вторичной бактериальной инфекции, в связи с чем пациентка получала как противовирусное лечение, так и терапию антибиотиками широкого спектра.

Причина такого атипично тяжелого течения заболевания у молодой пациентки связана с наличием фоновой патологии – лимфогранулематоза, 4В стадии, а также получением иммуносупрессивной терапии незадолго до развития заболевания: трансплантация костного мозга – за 3,5 месяца до заболевания и курса терапии моноклональными антителами за 1,5 месяца до заболевания, перенесенной накануне COVID-19.

Наличие тяжелой иммуносупрессии у пациентки доказано результатами иммунограммы, выполненной за 2 месяца до развития заболевания и подтверждающей наличие выраженного Т- и В-клеточного иммунодефицита, что и явилось причиной реактивации латентной *Varicella Zoster* – вирусной инфекции и манифестации ее в такой атипично тяжелой форме.

Обнаружение ДНК вируса *Varicella Zoster* в содержимом везикул подтвердило диагноз ветряной оспы. Выполненное секвенирование 3 участков генома выявленного вируса *Varicella Zoster* (ORF21, ORF22, ORF50) показало, что он относится к клэйд 3.

По данным литературы, в ретроспективном анализе, включавшем 100 взрослых пациентов, реактивация VZV после аллогенной трансплантации костного мозга развивалась у 41% пациентов в среднем через 227 дней (диапазон 45 – 346 дней). При этом у 20% пациентов реактивации VZV происходила в первые 100 дней, в 88% – в течение первых 24 месяцев после трансплантации костного мозга. Диссеминированное поражение кожи наблюдалось у 17% пациентов, включенных в исследование [2].

Ретроспективный анализ 192 случаев VZV-инфекции был выполнен у пациентов после транс-

плантации аллогенных периферических стволовых клеток. У 42 пациентов (22%) развились VZV-инфекция: в 37 случаях — локализованная инфекция, в 5 — диссеминированная. Фактором высокого риска VZV-инфекции был диагноз лимфопролиферативного заболевания (LPD) до трансплантации: хронический лимфоцитарный лейкоз, болезнь Ходжкина или неходжкинская лимфома ($P = 0,021$, 52,5% в группе LPD по сравнению с 32,6% в группе без LPD) [1, 2].

Несмотря на наличие противовирусных препаратов, в настоящее время рекомендуется проводить вакцинацию для профилактики VZV-инфекции у пациентов с трансплантацией. Существуют 2 лицензированные вакцины от *Varicella Zoster*, одна из которых представляет собой живую аттенуированную вакцину, а другая — субъединичную вакцину. Обе вакцины продемонстрировали многообещающую безопасность и эффективность у пациентов после трансплантации. Необходимо отметить, что субъединичную вакцину предпочтительнее вводить после трансплантации, поскольку эта вакцина, в отличие от аттенуированной, не содержит живого, хоть и резко ослабленного вируса, и соответственно, не может вызвать заболевание. Но необходимы более масштабные исследования безопасности и иммуногенности обеих вакцин среди пациентов, которым проводилась трансплантация [1].

Заключение

Представлен случай тяжелой генерализованной инфекции, вызванной вирусом *Varicella Zoster*, которая развилась у пациентки молодого возраста с лимфомой Ходжкина, трансплантацией стволовых кроветворных клеток костного мозга и терапии моноклональными антителами, после недавно перенесенной COVID-19. С использованием ПЦР амплифицирован вирус *Varicella Zoster* из содержимого везикул и выполнено генотипирование вируса на основании идентификации точечных мутаций, локализующихся в 3 областях генома. Вирус отнесен к клейду 3 (или генотипу E2 по старой классификации), тому же генотипу, что и вирусы, циркулировавшие в г. Минске. Этот случай является первым в Республике Беларусь описанным случаем генерализованной VZV-инфекции, подтвержденной лабораторно с использованием молекулярно-генетических методов.

Иммуносупрессивные пациенты после трансплантации относятся к группе риска по реактивации VZV-инфекции, которая может протекать в тяжелой форме. В настоящее время наиболее перспективным методом профилактики рецидивов VZV-инфекции является вакцинация пациентов после трансплантации костного мозга и стволовых клеток, что позволяет избежать возникно-

вения или значительно облегчить течение острого периода заболевания.

Литература

1. L. Wang, E. A. M. Verschuuren, C. C. Van Leer-Buter et al. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature *Front Immunol.* 2018; 9: 1632. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01632
2. Y. Koc, K.B. Miller, D.P. Schenkein et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. 2006 6(1):44-9. Doi: 10.1016/s1083-8791(00)70051-6.
3. J. Breuer, C. Grose, P. Norberg et al. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008. *J. Gen. Virol.* 2010; 91:821-828. doi: 10.1099/vir.0.017814-0.
4. J.G. Virol, N.J. Jensen, P. Rivaille et al. Revisiting the genotyping scheme for varicella-zoster viruses based on the whole-genome comparisons. 2017 98(6): 1434-1438. Doi: 10.1099/jgv.0.000772
5. V.N. Loparev, E. N. Rubtcova, V. Bostik et al. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes 2009 383:216-225. Doi: 10.1016/j.virol.2008.10.026
6. J. Schmidt-Chanasit, A. Suerbrei. Evolution and worldwide distribution of varicella-zoster virus clades. 2011 11:1-10. Doi:10.1016/j.meegid.2010.08.014
7. J. C. Virol, I. Gonzalez, P. Pérez-Romero et al. Varicella-zoster virus circulating in Spain over two decades. 2019 110: 17-21. Doi: 10.1016/j.jcv.2018.11.008
8. V.N. Loparev, J. Virol, E. N. Rubtcova, et al. Identification of five major and two minor genotypes of Varicella-Zoster virus strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand. 2007 81(23): 12758-12765. Doi: 10.1128/JVI.01145-07
9. Семейко, Г.В. Молекулярно-генетическая характеристика вирусов *Varicella-Zoster*, циркулировавших в г. Минске в 2015–2020 гг. / Г.В. Семейко [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. М-во здравоохран. Респ. Беларусь. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. В.А. Горбунова. — Минск: Строй-МедиаПроект, 2020. — С. 13, 167–171.

References

1. L. Wang, E. A. M. Verschuuren, C. C. Van Leer-Buter et al. Herpes Zoster and Immunogenicity and Safety of Zoster Vaccines in Transplant Patients: A Narrative Review of the Literature *Front Immunol.* 2018; 9: 1632. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01632
2. Y. Koc, K.B. Miller, D.P. Schenkein et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. 2006 6(1):44-9. Doi: 10.1016/s1083-8791(00)70051-6.
3. J. Breuer, C. Grose, P. Norberg et al. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008. *J. Gen. Virol.* 2010; 91:821-828. doi: 10.1099/vir.0.017814-0.
4. J.G. Virol, N.J. Jensen, P. Rivaille et al. Revisiting the genotyping scheme for varicella-zoster viruses based on the whole-genome comparisons. 2017 98(6): 1434-1438. Doi: 10.1099/jgv.0.000772

5. V.N. Loparev, E. N. Rubtcova, V. Bostik et al. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes 2009 383:216-225. Doi: 10.1016/j.virol.2008.10.026

6. J. Schmidt-Chanasit, A. Suuerbrei. Evolution and worldwide distribution of varicella-zoster virus clades. 2011 11:1-10. Doi:10.1016/j.meegid.2010.08.014

7. J. C. Viroi, I. Gonzalez, P. Pérez-Romero et al. Varicella-zoster virus circulating in Spain over two decades. 2019 110: 17-21. Doi: 10.1016/j.jcv.2018.11.008

8. V.N. Loparev, J. Viroi, E. N. Rubtcova, et al. Identification of five major and two minor genotypes of Varicella-Zoster virus strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand. 2007 81(23): 12758-12765. Doi: 10.1128/JVI.01145-07

9. G.V. Semeiko, T.S. Guzovskaia, A.M. Dronina, E.O. Samoilovich. Molekuliarno-geneticheskaia kharakteristika virusov Varicella-Zoster tsirkulirovavs hikh v g Minske v 2015-2020 gg Sovremennye problemy infektsionnoi patologii cheloveka sb nauch tr M-vo zdravookhr Resp Belarus RNPTS epidemiologii i mikrobiologii pod red V.A. Gorbunova Minsk StroimediaProekt 2020 13:167-171

Авторский коллектив:

Матиевская Наталья Васильевна — заведующий кафедрой инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +375-17-62-67-53, e-mail: natamati@mail.ru

Самойлович Елена Олеговна — заведующий лабораторией вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, д.м.н., профессор; тел.: +375-17-320-88-99; e-mail: esamoilovich@gmail.com

Семейко Галина Валерьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии; тел.: +375-17-320-88-99; e-mail: g-semeiko@yandex.ru

Гвоздежук Ольга Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета; тел.: +375-17-62-67-51; e-mail: novitskaya_olya@mail.ru;

Юшкевич Андрей Станиславович — врач-инфекционист Гродненской областной инфекционной клинической больницы; тел.: 8(0152)55-25-02, e-mail: grokb@mail.ru

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. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральном и периферическом механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: 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 имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids 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).

