

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 15 №4, 2023

# ГРОПРИНОСИН®

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ТАБЛЕТКИ 500 МГ №20, №30.  
СИРОП ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 МГ/МЛ, 50 МЛ



**ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ  
С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ  
ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ\***

**БОРЕТСЯ С ВИРУСАМИ  
В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ГОДА!**

- Противовирусный препарат широкого спектра действия (включая грипп, ОРВИ и герпес)\*
- Повышает противовирусный иммунитет\*
- Поставляется с удобным мерным шприцем для более точного дозирования
- Для детей от 3 лет\*

✓ БЕЗ  
РЕЦЕПТА



**БЕЗ**  
АРОМАТИЗАТОРОВ,  
КРАСИТЕЛЕЙ И СПИРТА



**Гедеон Рихтер**

Здоровье — наша миссия



БОЛЬШЕ  
ИНФОРМАЦИИ  
НА САЙТЕ  
**GROPRINOSIN-  
RICHTER.RU**



QR КОД СО ССЫЛКОЙ  
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
СИРОПА  
**ГРОПРИНОСИН®-  
РИХТЕР**



QR КОД СО ССЫЛКОЙ  
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
ПРЕПАРАТА  
**ГРОПРИНОСИН®**

ТАБЛЕТКИ РУ ЛП-№(000277)-(РГ-РУ) ОТ 14.03.2023, СИРОП РУ ЛП-№(002147)-(РГ-РУ) ОТ 11.04.2023, \* ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГРОПРИНОСИН® И ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ЛИСТКУ-ВКЛАДЫШУ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» ОГРН 1187746907226 ИНН 7706460475. ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС: 119049, Г. МОСКВА, 4-Й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-18-80, E-MAIL: GRFARM@G-RICHTER.RU. ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (ВЕНГРИЯ), 119049, Г. МОСКВА, 4-Й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-15-55, E-MAIL: CENTR@G-RICHTER.RU. WWW.GEDEONRICHTER.COM/RU/RU. РЕКЛАМА.



# КОКЛЮШ<sup>1</sup> – НЕДОУПРАВЛЯЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ 21-ГО ВЕКА<sup>2</sup>

до  
**17**  
человек

может заразить один  
инфицированный коклюшем  
( $R_0 = 15-17$ )<sup>3</sup>

более  
**24**  
млн

случаев коклюша в мире за один год<sup>4</sup>

~**89**  
тысяч

случаев смерти от коклюша в 2019 году по данным ВОЗ<sup>1</sup>

## СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ:



Максимальный **своевременный охват** профилактическими прививками детей первых 2-х лет жизни в сроки, декретированные Национальным календарем профилактических прививок (**в 3 – 4,5 – 6 – 18 месяцев**)<sup>5</sup>.



**Догоняющая иммунизация** детей, не привитых своевременно<sup>5</sup>.



Проведение **возрастных ревакцинаций** против коклюша детей в **6–7 лет, 14 лет**, подростков и взрослых **с 18 лет каждые 10 лет** с момента последней ревакцинации (в том числе проведение «**кокон-иммунизации**», т. е. ревакцинация родителей, старших братьев и сестер, а также ревакцинация работников здравоохранения и детских дошкольных, школьных и социальных учреждений)<sup>5</sup>.

### ИСТОЧНИКИ

1. Источник: <https://yaprivit.ru/diseases/koklush/> | Специалисты о прививках.
2. Таточенко В. К. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(2): 78-82. [URL: <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975>].
3. Европейский центр профилактики и контроля заболеваемости (ECDC). Консультации с экспертами по вопросам, связанным с коклюшем. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis> [Дата последнего обращения: июль 2021 г.]
4. Степенко А. В., Миндлина А. Я. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения. Журнал инфектологии. 2020; 2: 142-150.
5. Информационное письмо ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 01-21/811 от 09.06.22.

АО «Санофи Россия». Адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, 22.  
Тел.: (495) 721-1400, Факс: (495) 721-1411.

СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

MAT-RU-2203289\_v1\_11.2022

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

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

Главный редактор  
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 15, №4, 2023

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

**Редакционная коллегия**

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

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

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

д.м.н. профессор Васильев В.В.

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. доцент Козлов К.В.

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 Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)

академик РАН

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

академик РАН

д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

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

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

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

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

член-кор. РАН

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

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

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

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

профессор Прати Д. (Италия)

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

академик РАН

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

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

академик РАН

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

академик РАН

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

иностранный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

**Editor in Chief**

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

**Executive secretary**

M.D. professor Gusev D.A.

**Editorial board**

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

M.D. professor Babachenko I.V.

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

M.D. professor Vasilyev V.V.

M.D. Vilnits A.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Kovelonov A.Yu.

M.D. docent Kozlov K.V.

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 Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

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

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

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

M.D. professor Prati D. (Italy)

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

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

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

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 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

### Проблемная статья

*Вильниц А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мазанкова Л.Н., Климова О.И., Ртищев А.Ю., Османов И.М., Маркова К.В., Тхакушинова Н.Х., Мартынова Г.П., Сабитов А.У., Бабик Р.К., Извекова И.Я., Краснов В.В., Сидоренкова Е.В., Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Самодова О.В., Соколовская В.В., Гурина А.А., Курганская А.Ю., Симованьян Э.М., Ким М.А., Рычкова О.А., Ханипова Л.В., Григорьев С.Г.*  
Менингококковая инфекция у детей в период 2012 – 2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня .....5

### Обзор

*Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Передерий А.А., Фадеев А.В., Лиознов Д.А.*  
Высокопатогенный грипп H5: риски формирования нового пандемического штамма .....14

*Рулева А.А., Харит С.М.*  
Вакцинация детей, рожденных раньше срока .....25

*Попруга К.Э., Макаров В.В.*  
Современные подходы к иммунотерапии инфекции *Clostridioides difficile* .....35

*Бабаченко И.В.*  
Эффективность Инозина Пранобекса в лечении и профилактике инфекционных заболеваний (систематический обзор) .....42

### Оригинальное исследование

*Халцуллина С.В., Якупова Ф.М., Насырова Э.И., Михайлова К.В., Раимова Ю.А., Назарова О.А., Анохин В.А.*  
Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей .....54

*Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Горчакова О.В., Зубаровская Л.С., Юдинцева О.С., Лиознов Д.А.*  
Реактивация цитомегаловирусной инфекции, инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 типа и Эпштейна – Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей .....62

*Ильинских Е.Н., Воронкова О.В., Самойлов К.В., Семенова А.В., Хасанова Р.Р., Буланков Ю.И., Некрасов В.Н., Петрова Е.И., Колганова Г.Н.*  
Изучение диагностической и прогностической ценности параметров цитокинового профиля, окислительного стресса и цитогенетических нарушений у больных клещевыми инфекциями .....70

*Генатуллина Г.Н., Ясенявская А.А., Цибизова А.А., Самотруева М.А.*  
Прогнозирование риска рецидивирования лепрозного процесса .....79

## CONTENTS

### Discussion article

*Vilnits A.A., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Mazankova L.N., Klimova O.I., Rtishchev A.Yu., Osmanov I.M., Markova K.V., Tkhakushinova N.H., Martinova G.P., Sabitov A.U., Babik R.K., Izvekova I.Ya., Krasnov V.V., Sidorenkova E.V., Borisova O.V., Bochkareva N.M., Samodova O.V., Sokolovskaya V.V., Girina A.A., Kurganskaya A.Yu., Simovanyan E.M., Kim M.A., Rychkova O.A., Khanipova L.V., Grigorev S.G.*  
Meningococcal infection in children in the period 2012 – 2021. Main results of a retrospective multicenter study, issues of the day .....5

### Review

*Danilenko D.M., Komissarov A.B., Perederiy A.A., Fadeyev A.V., Lioznov D.A.*  
Highly pathogenic influenza H5: risks of a new pandemic strain developing .....14

*Ruleva A.A., Kharit S.M.*  
Vaccination of premature newborns .....25

*Popruga K.E., Makarov V.V.*  
Modern approaches to the immunotherapy of *Clostridioides difficile* .....35

*Babachenko I.V.*  
Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review) .....42

### Original Research

*Khaliullina S.V., Yakupova F.M., Nasyrova E.I., Mikhailova K.V., Raimova Yu.A., Nazarova O.A., Anokhin V.A.*  
Liver damage in infectious mononucleosis in children .....54

*Antonova T.V., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Zubarovskaya L.S., Yudincheva O.S., Lioznov D.A.*  
Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus, and Epstein-Barr virus infections after hemapoietic stem cell transplantation in children .....62

*Ilyinskikh E.N., Voronkova O.V., Samoylov K.V., Semenova A.V., Hasanova R.R., Bulankov Yu.I., Nekrasov V.N., Petrova E.I., Kolganova G.N.*  
Study of the diagnostic and prognostic value of parameters of cytokine profile, oxidative stress and cytogenetic abnormalities in patients with tick-borne infections .....70

*Genatullina G.N., Yaseniyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Samotrueva M.A.*  
Prediction of the risk of recurrence of the leprosy process .....79



<i>Феоктистова Е.П., Константинов Д.Ю., Малова Е.С., Балмасова И.П.</i>	<i>Feoktistova E.P., Konstantinov D.Yu., Malova E.S., Balmasova I.P.</i>
Очередность инфицирования как фактор риска прогрессирования фиброза печени при коинфицировании вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С .....85	Contagious order as a risk factor for liver fibrosis progression in co-infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses .....85
<i>Сарыглар А.А., Исаева О.В., Кичатова В.С., Лопатухина М.А., Потемкин И.А., Карлсен А.А., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.</i>	<i>Saryglar A.A., Isaeva O.V., Kichatova V.S., Lopatukhina M.A., Potemkin I.A., Karlsen A.A., Ilchenko L.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.</i>
Динамика распространенности маркеров инфицирования вирусом гепатита С у условно здорового населения Республики Тыва .....95	Dynamic changes in the prevalence of markers of hepatitis C virus infection among the conditionally healthy population of the Tyva Republic.....95
<b>Фармакоэкономика</b>	<b>Pharmacoeconomics</b>
<i>Рудакова А.В., Харит С.М., Тихомирова К.К., Лобзин Ю.В.</i>	<i>Rudakova A.V., Kharit S.M., Tikhomirova K.K., Lobzin Yu.V.</i>
Фармакоэкономические аспекты гендер-независимой вакцинации подростков против папилломавирусной инфекции в Российской Федерации .....102	Cost-effectiveness of gender neutral vaccination of adolescents against human papillomavirus infection in the Russian Federation .....102
<b>Социологическое исследование</b>	<b>Sociological research</b>
<i>Корсак Е.С., Воропаев Е.В., Ковалев А.А., Шаршакова Т.М., Стома И.О.</i>	<i>Korsak K.S., Voropaev E.V., Kovalev A.A., Sharshakova T.M., Stoma I.O.</i>
Кризис COVID-19 как вектор изменений в здравоохранении .....110	The COVID-19 crisis as a vector for changes in healthcare .....110
<b>Эпидемиология</b>	<b>Epidemiology</b>
<i>Хоанг В.Т., Кузин А.А., Зобов А.Е., Ха Т.Т., Зобова А.А.</i>	<i>Hoang V.T., Kuzin A.A., Zobov A.E., Ha T.T., Zobova A.A.</i>
Региональные эпидемиологические особенности инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи в Социалистической Республике Вьетнам .....117	Regional epidemiological features of infectious diseases with fecal-oral transmission in the socialist republic of Vietnam.....117
<b>Обмен опытом</b>	<b>Experience exchange</b>
<i>Деву Ватма Роситасари, Эрика Мартининг Варгани, Риска Рохмавати, Нур Худаая</i>	<i>Devy Vatma Rositasari, Erika Martining Wardani, Riska Rohmawati, Nur Hidaayah</i>
Анализ применения приложения «Моя терапия» для улучшения приверженности АРВ людей с ВИЧ/СПИДом в Компеде, Сурабайя.....125	Analysis of the application of «My therapy application» to the compliance of drinking (ARV) in HIV/AIDS people in Kompeda, Surabaya.....125
<b>Клинический случай</b>	<b>Clinical case</b>
<i>Рымаренко Н.В., Вьяльцева Ю.В.</i>	<i>Rymarenko N.V., Vyal'tseva Y.V.</i>
Проблемные вопросы лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции – разбор клинических случаев .....131	Challenging problems of congenital cytomegalovirus infection therapy: case study .....131
<i>Самодова О.В., Кригер Е.А., Емельянцева А.В., Якушева Е.Е., Харитоновна К.В.</i>	<i>Samodova O.V., Krieger E.A., Emel'yanceva A.V., Yakusheva E.E., Haritonova K.V.</i>
Фульминантная пурпура – менингококковая инфекция или постспленэктомический сепсис .....140	Purpura fulminans – meningococcal infection or postsplenectomy sepsis.....140
<i>Батаева Е.П., Богомолова И.К., Долина А.Б., Опарина А.Г.</i>	<i>Bataeva E.P., Bogomolova I.K., Dolina A.B., Oparina A.G.</i>
Поражение почек у детей при COVID-19 (клинический случай) .....148	Kidney damage in children with COVID-19 (clinical observation).....148
<b>Хроника</b> .....152	<b>Chronicle</b> .....152
<b>Перечень статей за 2023 год</b> .....159	<b>List of Papers, 2023</b> .....159
<b>Правила для авторов</b> .....166	<b>Instruction to autor</b> .....166



## МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД 2012–2021 ГГ. ОСНОВНЫЕ ИТОГИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОБЛЕМЫ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ

А.А. Вильниц<sup>1,2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1,3,4</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Л.Н. Мазанкова<sup>5</sup>, О.И. Климова<sup>5,6</sup>, А.Ю. Ртищев<sup>7</sup>, И.М. Османов<sup>6</sup>, К.В. Маркова<sup>1</sup>, Н.Х. Тхакушинова<sup>8,9</sup>, Г.П. Мартынова<sup>10</sup>, А.У. Сабитов<sup>11</sup>, Р.К. Бабик<sup>12,13</sup>, И.Я. Извекова<sup>14</sup>, В.В. Краснов<sup>15</sup>, Е.В. Сидоренкова<sup>16</sup>, О.В. Борисова<sup>17</sup>, Н.М. Бочкарева<sup>17</sup>, О.В. Самодова<sup>18</sup>, В.В. Соколовская<sup>19,20</sup>, А.А. Гирина<sup>21</sup>, А.Ю. Курганская<sup>22</sup>, Э.М. Симованьян<sup>23</sup>, М.А. Ким<sup>23</sup>, О.А. Рычкова<sup>24</sup>, Л.В. Ханипова<sup>24</sup>, С.Г. Григорьев<sup>1,2,4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>6</sup> Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой, Москва, Россия

<sup>7</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>8</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>9</sup> Специализированная клиническая детская инфекционная больница, Краснодар, Россия

<sup>10</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>11</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>12</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>13</sup> Детская городская клиническая больница № 8, Челябинск, Россия

<sup>14</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

<sup>15</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>16</sup> Инфекционная клиническая больница № 23, Нижний Новгород, Россия

<sup>17</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>18</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

<sup>19</sup> Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

<sup>20</sup> Клиническая больница № 1, Смоленск, Россия

<sup>21</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>22</sup> Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

<sup>23</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>24</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

### Meningococcal infection in children in the period 2012–2021. Main results of a retrospective multicenter study, issues of the day

A.A. Vilnits<sup>1,2</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1,3,4</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, L.N. Mazankova<sup>5</sup>, O.I. Klimova<sup>5,6</sup>, A.Yu. Rtishchev<sup>7</sup>, I.M. Osmanov<sup>6</sup>, K.V. Markova<sup>1</sup>, N.H. Tkhakushinova<sup>8,9</sup>, G.P. Martinova<sup>10</sup>, A.U. Sabitov<sup>11</sup>, R.K. Babik<sup>12,13</sup>, I.Ya. Izvekova<sup>14</sup>, V.V. Krasnov<sup>15</sup>, E.V. Sidorenkova<sup>16</sup>, O.V. Borisova<sup>17</sup>, N.M. Bochkareva<sup>17</sup>, O.V. Samodova<sup>18</sup>, V.V. Sokolovskaya<sup>19,20</sup>, A.A. Girina<sup>21</sup>, A.Yu. Kurganskaya<sup>22</sup>, E.M. Simovanyan<sup>23</sup>, M.A. Kim<sup>23</sup>, O.A. Rychkova<sup>24</sup>, L.V. Khanipova<sup>24</sup>, S.G. Grigorev<sup>1,2,4</sup>

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

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

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russia



<sup>7</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>8</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>9</sup>Specialized Clinical Children's Infectious Hospital, Krasnodar, Russia

<sup>10</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>11</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>12</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>13</sup>Children's City Clinical Hospital № 8, Chelyabinsk, Russia

<sup>14</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>15</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>16</sup>Infectious Clinical Hospital № 23, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>17</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>18</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>19</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>20</sup>Clinical Hospital № 1, Smolensk, Russia

<sup>21</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>22</sup>District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

<sup>23</sup>Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia

<sup>24</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian

## Резюме

Тяжелое бремя менингококковой инфекции связано не только с жизнеугрожающими осложнениями острого периода и высокой летальностью при генерализованных формах заболевания, но и с тяжелыми последствиями у выживших, учет которых в нашей стране не ведется.

Цель: проведение анализа клинических проявлений, осложнений острого периода и исходов генерализованных форм менингококковой инфекции у детей в различных регионах Российской Федерации.

Материалы и методы: проведен анализ данных 1327 медицинских карт (форма 003/у) детей с генерализованной формой менингококковой инфекции из 14 региональных центров Российской Федерации за 2012–2021 гг. (28,3 % случаев заболевания у детей в представляемых федеральных округах).

Результаты: установлено, что среди больных преобладали дети раннего возраста – медиана составила 27,4 (10,7–70,4) месяцев. Осложнения, часто сочетанные, в остром периоде заболевания наблюдались в 47,6 % случаев: септический шок в 30,4 %, синдром Уотерхауза – Фридериксена в 6,6 %, кардит в 2,9 %, отек головного мозга в 15,7 %, артриты в 1,4 %, гидроцефалия в 1,8 %, сенсорная тугоухость в 1 %, субдуральный выпот в 0,6 % случаев. Наличие некрозов мягких тканей, требовавших хирургического вмешательства, отмечено в 3,5 % случаев. Летальность составила 10,1 %. На момент выписки из стационара у 30 % детей выявлялись осложнения, в том числе выраженная органная дисфункция в 1,3 %, грубый психоневрологический дефицит, сенсорная тугоухость; осложнения, требующие проведения ортопедических/хирургических вмешательств, составили 0,7 %, 0,6 % и 0,8 % соответственно.

Анализ полученных данных позволил вскрыть существующие проблемы, касающиеся клинической и этиологической диагностики заболевания, возможностей выявления осложнений острого периода и учета последствий генерализованных форм менингококковой инфекции.

Заключение. Учитывая эпидемиологические особенности менингококковой инфекции (риск резкого подъема заболеваемости в короткие временные промежутки)

## Abstract

The heavy burden of meningococcal infection is associated not only with life-threatening complications in the acute period and high mortality in invasive forms of the disease, but also with severe consequences in survivors, who are not recorded in our country.

The aim of study: to analyze clinical manifestations, complications of the acute period and outcomes of invasive forms of meningococcal disease in children in various regions of the Russian Federation.

Materials and methods: an analysis of data from 1327 inpatient medical records of children with an invasive meningococcal infection from 14 regional centers of the Russian Federation for 2012–2021 was carried out (28.3 % of cases of the disease in children in the represented federal districts).

Results: it was found that young children predominated among the patients – the median was 27.4 (10.7–70.4) months. Complications of the acute period, often combined, were observed in 47.6 % of cases. The development of septic shock was noted in 30.4 %, Waterhouse-Friderichsen syndrome in 6.6 %, carditis in 2.9 %, cerebral edema in 15.7 %, arthritis in 1.4 % of cases; the formation of hydrocephalus, subdural effusion, sensorineural hearing loss in 1.8 %, 0.6 %, 1 % of children, respectively. The presence of soft tissue necrosis requiring surgical intervention was noted in 3.5 % of cases. Mortality rate was 10.1 %. At the time of discharge from the hospital, 30 % of children had complications associated with meningococcal infection: organ dysfunction/failure in 13.2 % of patients (severe in 1.3 %), cerebral insufficiency in 19.6 %; severe psycho-neurological deficits, sensorineural hearing loss, problems associated with the need for orthopedic/surgical interventions accounted for 0.7 %, 0.6 % and 0.8 %, respectively.

Conclusion. Considering the epidemiological features of meningococcal infection – the risk of a sharp increase in morbidity in short periods of time, the life-threatening nature of the disease itself, it is necessary to remain alert to these risks and take all possible measures to prevent the disease using all available means, the most effective of which is vaccine prevention.

ки, жизнеугрожающий характер самого заболевания), необходимо сохранять настороженность в отношении данных рисков и предпринимать все возможные меры для профилактики заболевания с использованием всех доступных средств, наиболее эффективным из которых является вакцинопрофилактика.

**Ключевые слова:** менингококковая инфекция, дети, осложнения, исходы.

## Введение

Менингококковая инфекция (МИ) — относится к повсеместно распространенным бактериальным заболеваниям, возбудителями которой являются представители различных серогрупп *N.meningitidis*. Одной из особенностей МИ является непредсказуемость и изменчивость эпидемиологического процесса с вероятностью резкого подъема уровня заболеваемости при накоплении в циркуляции гипервирулентных штаммов возбудителя [1].

Тяжелое бремя МИ связано с генерализованными формами инфекции (ГФМИ), для которых характерно стремительное развитие жизнеугрожающих состояний, высокая летальность (до 15%) и частота тяжелых последствий у переболевших [2–4]. Перечень проблем, связанных со здоровьем, возникших после перенесенной ГФМИ, часть из которых сохраняется на протяжении всей жизни, по данным зарубежных коллег, насчитывает более 40 названий, однако, по мнению большинства исследователей, эта цифра не окончательная [5–7].

Рост заболеваемости ГФМИ, отмечаемый в 2022–2023 гг. в ряде регионов РФ после продолжительного периода эпидемиологического благополучия с рекордно низкими показателями заболеваемости в 2020–2021 гг., обосновывает необходимость выявления существующих на сегодняшний день проблем, влияющих на качество оказываемой помощи пациентам с менингококковой инфекцией в острый период заболевания и реконвалесцентам после выписки из стационара.

**Цель исследования** — проведение анализа клинических проявлений, осложнений острого периода и исходов ГФМИ у детей в различных регионах РФ.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 14 региональных центров (РЦ), представляющих 6 федеральных округов РФ: СЗФО (Санкт-Петербург, Архангельская область), ЦФО (Москва, Смоленск), ПрФО (Нижегородская область, Самара), ЮФО (Краснодарский край, Ростов-на-Дону), СибФО (Новосибирская область, Красноярский край), УФО (Екатеринбург, Челябинск, ХМАО, Тюменская область).

**Key words:** meningococcal infection, children, complications, outcomes.

Проведен анализ медицинских карт стационарного больного (ф.003/у) 1327 детей с ГФМИ в возрасте от 1 мес. до 18 лет г (медиана 27,4 мес./2,3 года (10,7–70,4 мес.) за период 2012–2021 г. Общая доля пациентов, вошедших в исследование, составила 28,3% от числа случаев ГФМИ у детей и подростков в ФО, принявших участие в РМЦИ в период 2012–2021 гг.

Этиологическая верификация менингококковой инфекции проводилась с использованием культуральных, серологических и молекулярно-генетических методов исследований; спектр диагностических возможностей варьировал в зависимости от региона. В 23,51% случаев при отрицательных результатах бактериологического обследования диагноз ГФМИ основывался на типичных для заболевания клинико-лабораторных проявлениях (острое начало, гипертермия, наличие геморрагической сыпи ± менингеальный симптомокомплекс в сочетании с воспалительными изменениями в показателях лабораторных исследований).

Полученные в ходе исследования данные анализировались с применением современных методов статистического анализа.

## Результаты исследования и обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что основные проблемы, связанные с оказанием помощи детям с ГФМИ, касаются всех аспектов диагностики — клинической, инструментальной и лабораторной.

Проблемы ранней клинической диагностики ГФМИ до появления характерной геморрагической сыпи могут объясняться неспецифическими проявлениями и атипичным дебютом заболевания, о чем свидетельствуют наблюдения и отечественных, и зарубежных коллег [3, 8–11]. По данным, представленным региональными центрами (РЦ), далеко не у всех пациентов наблюдались «классические» симптомы, характерные для ГФМИ. Фебрильный характер лихорадки к моменту госпитализации отмечен только у 64,9% детей, у 1/4 температура не превышала 38,5°C; в 8,2% случаев у детей, поступающих в стационар с клиникой декомпенсированного септического шока, температура тела была нормальной или пониженной. Более чем в половине случаев отмечалась рвота — в 52,9%, из-

менение уровня сознания – в 44,9% (рис. 1). Наличие сыпи фиксировалось в 88,2% случаев, причем только в 15% случаев сыпь была геморрагической, у большинства детей характер сыпи был смешанным, а у части из них геморрагические элементы появлялись на 2-е сутки от начала заболевания.

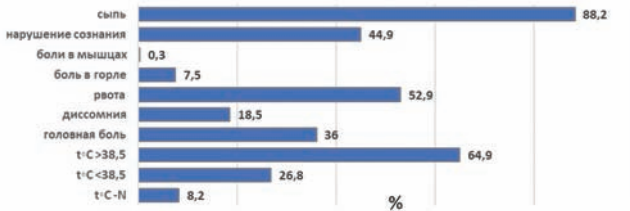


Рис. 1. Основные жалобы и клинические симптомы детей с ГФМИ на момент госпитализации (n = 1327)

К сожалению, приходится признать, что в ряде случаев, даже при наличии всего симптомокомплекса, характерного для ГФМИ, 1/4 больных направлялись в стационар спустя сутки и более от появления первых симптомов. Более трети (38,4%) детей первично госпитализировались в непрофильные отделения с подозрением на острые респираторные или кишечные инфекции, васкулит, «острый живот» и пр. (рис. 2).

Принимая во внимание характерную для ГФМИ высокую вероятность стремительного развития критического состояния, очевидно, что судьба больного напрямую зависит от своевременности клинической диагностики: способности врачей первичного звена вовремя заподозрить наличие тяжелой инфекции, выявить жизнеугрожающие состояния у детей различных возрастных когорт. Полученные нами результаты можно расценивать как свидетельство недостаточной настороженности и информированности врачей о связанных с ГФМИ рисках, частой недооценкой тяжести состояния пациентов, что, вероятно, обусловлено отсутствием клинического

опыта у специалистов, никогда не встречавшихся с данной патологией.

В ходе исследования выявлены значительные различия между отдельными РЦ и федеральными округами (ФО) по уровню лабораторного подтверждения менингококковой природы заболевания, показатели которых варьировали от 90% и более (СФО, ЦФО и СЗФО) до 25,93% и 34,25% (ПФО и ЮФО соответственно). Лабораторная верификация возбудителя (вне зависимости от метода) отмечалась в 76,5% (n = 1015) случаев, из которых в 35,6% (n = 361) устанавливалась только видовая принадлежность NM без уточнения серогруппы. Серогруппа NM была установлена лишь в половине случаев из числа лабораторно подтвержденных (49,3%/n = 654).

Полученные результаты свидетельствуют о разнообразии спектра менингококков, вызывающих ГФМИ у детей в РФ (рис. 3). На основании полученных данных из РЦ были выявлены различия в серогрупповой структуре NM при ГФМИ в разных ФО: доминирование NMB отмечалось в СЗФО и УрФО (35,4% и 30,6% соответственно), в ЮФО и ЦФО преобладали случаи, вызванные NMA (50,0% и 28,8% соответственно), максимальная доля случаев, вызванных NMC, отмечалась в ПФО (42,9%), NMW – в СФО (19,8%), однако возникает проблема с валидностью полученных нами результатов. Учитывая большую долю нетипированных по серогруппе NM в группе лабораторно подтвержденных случаев и значительное число «чисто» клинических диагнозов (23/51%), базирующихся исключительно на типичных для заболевания клинико-лабораторных проявлениях, логично предположить, что при большем числе этиологически верифицированных случаев серогрупповая структура NM по отдельным ФО может быть иной, чем в данном исследовании. Помимо этого, не может не беспокоить большое количество не подтвержденных лабораторно случаев, доля которых, по данным отдельных РЦ, прибли-

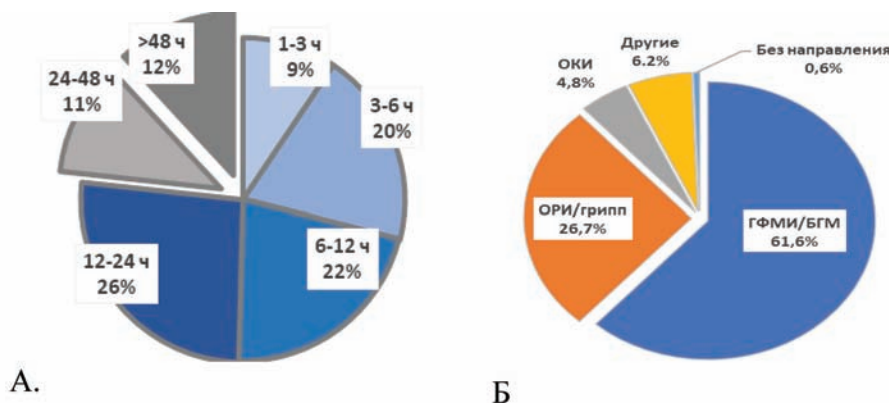


Рис. 2. Структура сроков госпитализации от начала заболевания и направительных диагнозов детей с ГФМИ (n = 1327): А – структура сроков госпитализации; Б – структура направительных диагнозов



жается к 90%. Нельзя исключать, что под «маской» менингококковой инфекции в стационар попадали дети с иными заболеваниями, дебютировавшими со схожей симптоматикой, и в таком случае велика вероятность гипердиагностики ГФМИ.

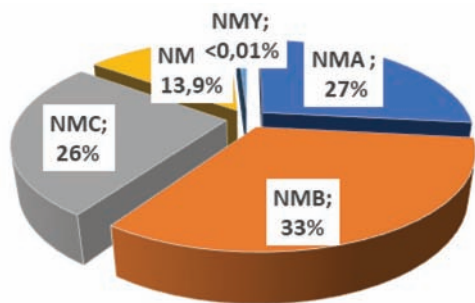


Рис. 3. Серогрупповая структура NM в случаях ГФМИ, вошедших в РМЦИ (n = 654)

Вскрытая проблема, связанная с недостатками этиологической диагностики, требует углубленного анализа для выявления причин низкого уровня лабораторного подтверждения заболевания: связано ли это с особенностями преаналитического этапа либо с проблемами лабораторного обеспечения стационаров, оказывающих помощь данной категории больных. Несмотря на то, что для лабораторного подтверждения ГФМИ достаточным является установление видовой принадлежности возбудителя, выделенного из стерильных полостей (кровь, ликвор) [12], принимая во внимание важность установления серогруппы менингококков и для прогнозирования варианта течения заболевания, и для мониторинга эпидемиологической ситуации, и для выбора профилактических мероприятий, при проведении бактериологических исследований нельзя ограничиваться полумерами – в обязательном порядке следует проводить типирование менингококков с определением принадлежности к конкретной серогруппе.

Анализ клинических проявлений ГФМИ у детей не выявил существенных отличий по сравнению с аналогичными исследованиями, проводимыми зарубежными коллегами: в подавляющем большинстве случаев заболевание было представлено 1 из 3 основных клинических форм: менингококцемии, менингита либо сочетанием менингита с менингококцемией [5, 8, 10, 13]. По данным РЦ, наличие осложнений острого периода ГФМИ наблюдалось у 47,6% больных, переносящих различные формы заболеваний; в большинстве случаев имело место сочетание нескольких интра- и экстракраниальных осложнений. Общая структура осложнений острого периода ГФМИ при разных клинических формах представлена в таблице 1. Полученные данные по частоте осложнений острого периода ГФМИ согласуются с результатами зарубежных коллег [7, 12, 14]. Развитие септического шока,

Таблица 1

Частота осложнений острого периода при основных клинических формах ГФМИ у детей

Клинические формы	Осложнения острого периода ГФМИ													
	СШ	СУФ	ОПН	Кардит	Некрозы	ОГМ	ДВС	СДВ	Эмпиема/ абсцесс	Инсульт	ПЦ	СНТ	Артрит	Всего
МК	абс. 111	55	12	8	18	20	69	1	0	0	7	0	6	136
	% 32,5%	16,1%	3,5%	2,3%	5,3%	5,8%	20,2%	0,3%	0,0%	0,0%	2,0%	0,0%	1,8%	39,8%
МК + ММ	абс. 264	29	13	24	28	141	82	6	1	1	14	9	12	417
	% 32,4%	3,6%	1,6%	2,9%	3,4%	17,3%	10,1%	0,7%	0,1%	0,1%	1,7%	1,1%	1,5%	51,2%
ММ	абс. 28	4	3	7	1	48	9	1	0	0	3	4	0	79
	% 16,7%	2,4%	1,8%	4,2%	0,6%	28,6%	5,4%	0,6%	0,0%	0,0%	1,8%	2,4%	0,0%	47,0%
Уровень значимости	$\chi^2$ 17,2	66,8	4,4	1,4	7,4	48,1	31,8	0,81	0,63	220	16,2	6,9	2,8	13,2
	p <0,001	<0,001	0,29	0,70	0,061	<0,001	<0,001	0,84	0,89	<0,001	0,001	0,07	0,42	0,004

СШ – септический шок, ОГМ – отек головного мозга, СУФ – синдром Уотерхауза – Фридериксена, ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, СНТ – сенсорная тугоухость, ОПН – острая почечная недостаточность, СДВ – субдуральный выпот, ПЦ – гидрoцефалия.

синдром Уотерхауза – Фридериксена, часто осложняющие течение ГФМИ, и относительно меньшая частота интракраниальных осложнений по сравнению с бактериальными менингитами иной этиологии были продемонстрированы и в ходе нашего исследования. Между тем предварительный опрос участников РЦ, проведенный перед началом многоцентрового исследования, выявил проблемы, связанные с отсутствием в ряде стационаров необходимой диагностической аппаратуры, необходимой для выявления интракраниальных осложнений (для электроэнцефалографии, нейросонографии, диагностики сенсоневральной тугоухости, оценки церебрального кровотока), в связи с этим нельзя исключить, что часть осложнений (в первую очередь интракраниальных), возникающих в остром периоде ГФМИ, не выявляется и не попадает в общую статистику.

Анализ исходов ГФМИ у детей за исследуемый период показал, что общая летальность составила 10,1%; вне зависимости от клинической формы основная часть детей выписывалась с выздоровлением от менингококковой инфекции, однако у 30,2% реконвалесцентов выявлялись осложнения, связанные с перенесенным заболеванием. По данным, представленным РЦ, органная дисфункция/недостаточность отмечалась у 13,2% пациентов, у 1,3% – выраженная, проблемы, связанные с грубым психоневрологическим дефицитом, потребностью в ортопедической коррекции, отмечались в 1,3%, 0,7% и 0,8% случаев соответственно (табл. 2).

На первый взгляд, может показаться, что процент остаточных проблем после перенесенной ГФМИ невелик, однако нельзя исключать, что представленные цифры существенно занижены. Следует учитывать, что в ходе данного исследования анализировались сведения, указанные в форме 003/у (медицинская карта стационарного больного), где в графе «Исхо-

ды» указывалось выздоровление от самой инфекции и далеко не всегда наличие каких-либо осложнений, сохраняющиеся на момент выписки из стационара. Сложно предположить, что ребенок, перенесший септический шок либо отек головного мозга, находившийся несколько дней на ИВЛ, полностью восстанавливался через 2 недели. Еще большую проблему в оценке последствий ГФМИ представляют дети раннего возраста, у которых невозможно предугадать формирование когнитивных и поведенческих нарушений впоследствии, которые, по данным зарубежных коллег, составляют более 20% [5–7]. Вероятность отсроченного проявления осложнений, связанных с перенесенной ГФМИ, обосновывает необходимость тщательного диспансерного наблюдения за реконвалесцентами после выписки из стационара для своевременного реагирования на выявляемые проблемы.

### Заключение

В данной публикации представлены результаты первого в Российской Федерации ретроспективного многоцентрового исследования, посвященного клиническим проявлениям и исходам менингококковой инфекции у детей. Проблемы, выявленные при анализе полученных результатов – информация для размышления как для клиницистов, так и для организаторов здравоохранения, участвующих в оказании помощи пациентам с ГФМИ. Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости повышения уровня информированности врачей об особенностях проявлений ГФМИ и опорных диагностических критериях критических состояний у пациентов различных возрастных когорт. Выявленные проблемы требуют быстрого решения, учитывая эпидемиологические особенности менингококковой инфекции и непредсказуемость сроков очередного подъема заболеваемости:

Таблица 2

### Характеристика исходов острого периода реконвалесцентов ГФМИ (n=1193)

Остаточные явления/осложнения ГФМИ	Абсолютное количество	%
<i>Наличие какой-либо органной дисфункции/недостаточности</i>		
Компенсированной	142	11,9
Выраженной	16	1,3
Всего	158	13,2
<i>Наличие церебральной недостаточности</i>		
Легкая	177	14,8
Умеренная	49	4,1
Грубая	9	0,7
Наличие двигательного дефицита, необходимость ортопедического/хирургического вмешательства	10	0,8
Сенсоневральная тугоухость	7	0,6
Без остаточных явлений	845	70,8

решение вопросов, связанных с обеспечением необходимым оборудованием и расходным материалом для проведения этиологической диагностики, своевременного выявления осложнений острого периода и осуществления адекватной помощи больным, в том числе с применением высокотехнологических методов терапии.

Менингококковая инфекция — жизнеугрожающее заболевание; необходимо предпринимать все возможные меры для своевременной полноценной помощи заболевшим и предпринимать все возможные меры для профилактики заболевания с использованием всех доступных средств, наиболее эффективным из которых является вакцинопрофилактика.

### Благодарности

Авторы выражают большую благодарность за помощь в организации исследования сотрудникам Детской городской больницы № 8 г. Челябинска к.м.н., заместителю главного врача по лечебной работе А.М. Дубровской, врачу-инфекционисту Ю.М. Кондрашовой, ассистенту кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета И.В. Яровой (г. Челябинск), главному врачу Самарской областной детской инфекционной больницы, к.м.н., доценту кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета С.М. Китайчику, заместителю главного врача Самарской областной детской инфекционной больницы, к.м.н., доценту кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета Н.П. Кабановой, заместителю главного врача по лечебной работе Областной инфекционной клинической больницы Е.Н. Семенюк (Тюмень), а также клиническим ординаторам К.Р. Муллугалиевой, Т.А. Фрайфельд (Екатеринбург), А.А. Литвиновой, Е.Н. Шамшину, А.А. Трусу, М.А. Павловой (Смоленск), Д.В. Злобину (Красноярск), Е.Р. Летовальцевой (Архангельск), Л.А. Ребась, М.А. Майыловой (Тюмень), студентке 6 курса Самарского государственного медицинского университета В.Ю. Синякиной (Самара).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Финансирование

Исследование проходило без финансовой поддержки третьих сторон.

Подробно с результатами ретроспективного многоцентрового исследования «Менингококковая инфекция у детей в период 2012–2021 гг.» можно ознакомиться на странице Главного внеш-

татного специалиста по инфекционным болезням у детей Минздрава и ФМБА России на сайте <http://niidi.ru/about/infectionist/>

### Литература

1. Королева, М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации десятилетнее наблюдение / М.А. Королева [и др.] // Менингококковая инфекция в Российской Федерации десятилетнее наблюдение // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2022. — Т.12, №2. — С. 6–11.
2. Baloch A, Dussart C, Bedouch P et al. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Jan;12(3):849. DOI: 10.3390/jcm12030849.
3. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.
4. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — № 8.- С. 19–25.
5. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani, M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms*. 2021;9:535. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030535>
6. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application — a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1078. doi:10.1186/s12889-022-13342-2
7. Voss SS, Nielsen J, Valentiner-Branth P. Risk of sequelae after invasive meningococcal disease // *BMC Infectious Diseases*. 2022 Feb;22(1):148. DOI: 10.1186/s12879-022-07129-4.
8. Thompson M.J., Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // *Lancet*. 2006; 367: 397–403.
9. Thornton A.J., Morley C.J., Hewson P.H. et al. Symptoms in 298 infants under 6 months old, seen at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 280–85.
10. Nadel S, Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era// *Frontiers in Pediatrics*.2018.-V.6; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00321> DOI= 10.3389/fped.2018.00321
11. Ireland R. Recognizing early signs of meningococcal disease// *Nat Rev Neurol*. 2006 2, 176. <https://doi.org/10.1038/ncpneu0135>
12. van de Beek D, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007
13. Campbell H, Andrews N., Parikh S. et al. Variable clinical presentation by the main capsular groups causing invasive meningococcal disease in England// *J. of Infection*. 2020, P. 182-189, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.11.001>
14. Vasilopoulou, V.A., Karanika, M., Theodoridou, K. et al. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: Data from a Greek meningitis registry. *BMC Infect Dis* 11, 214 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-214>

### References

1. Koroleva M.A. Meningokokkovaya infekciya v Rossijskoj Federacii desyatiletnee nablyudenie / M.A. Koroleva, M.I. Gricaj, I.S. Koroleva, A.A. Mel'nikova // *Meningokokkovaya infekciya v Rossijskoj Federacii desyatiletnee nablyudenie*// *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. — 2022. — Т.12, №2. — С. 6–11.



2. Baloche A, Dussart C, Bedouch P et al. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Jan;12(3):849. DOI: 10.3390/jcm12030849.
3. Skripchenko N.V., Vilnits A.A. Meningokokkovaya infekciya u detej. -Sankt-Peterburg:Taktik-Studio, 2015.-840 s.
4. Lobzin Yu.V. i dr. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty generalizovannoj meningokokkovoj infekcii u detej i podrostkov Sankt-Peterburga / Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, M.V. Ivanova, A.S. Kvetnaya, M.O. Volkova, S.V. Sidorenko, V.V. Gostev, T.I. Krajnova, V.B. Vojtkov, A.V. Klimkin // *Zhurnal infektologii*. -2016.- №8.- S.19-25.
5. Zainel A., Mitchell H. Sadarangani, M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms*. 2021;9;535. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030535>
6. Shen J, Begum N, Ruiz-Garcia Y et al. Range of invasive meningococcal disease sequelae and health economic application – a systematic and clinical review. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1078. doi:10.1186/s12889-022-13342-2
7. Voss SS, Nielsen J, Valentiner-Branth P. Risk of sequelae after invasive meningococcal disease // *BMC Infectious Diseases*. 2022 Feb;22(1):148. DOI: 10.1186/s12879-022-07129-4. PMID: 35148717; PMCID: PMC8831877.
8. Thompson M.J., Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents // *Lancet*. 2006; 367: 397 – 403.
9. Thornton A.J., Morley C.J., Hewson P.H. et al. Symptoms in 298 infants under 6 months old, seen at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 280 – 85.
10. Nadel S. Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era// *Frontiers in Pediatrics*.2018.-V.6; <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00321> DOI = 10.3389/fped.2018.00321
11. Ireland R. Recognizing early signs of meningococcal disease// *Nat Rev Neurol*. 2006 2, 176. <https://doi.org/10.1038/ncpneu0135>
12. van de Beek D, et al. ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007
13. Campbell H, Andrews N. , Parikh S. et al. Variable clinical presentation by the main capsular groups causing invasive meningococcal disease in England// *J. of Infection*. 2020, P. 182-189, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.11.001>
14. Vasilopoulou, V.A., Karanika, M., Theodoridou, K. et al. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: Data from a Greek meningitis registry. *BMC Infect Dis* 11, 214 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-214>

*Авторский коллектив:*

*Вильниц Алла Ароновна* — заведующий научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)234-33-10; e-mail: vilnitz@mail.ru

*Лобзин Юрий Владимирович* — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-60-04; e-mail: niidi@niidi.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 РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

*Мазанкова Людмила Николаевна* — заведующий кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, заслуженный врач РФ; тел.: +7-903-628-92-42, e-mail: mazankova@list.ru

*Климова Ольга Ивановна* — ассистент кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; врач-инфекционист 5 инфекционного отделения Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, к.м.н.; тел.: +7-921-398-78-98, e-mail: oliaklimova@gmail.com

*Ртищев Алексей Юрьевич* — доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; e-mail: rtishchev@inbox.ru

*Османов Исмаил Магомедтагирович* — главный врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, д.м.н., профессор, главный внештатный детский специалист-нефролог; e-mail: osmanovim@zdrav.mos.ru

*Маркова Ксения Витальевна* — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-10-04, e-mail: ksenija-sidorova@mail.ru

*Тхакушинова Нафисет Хусейновна* — заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Кубанского государственного медицинского университета, главный врач Специализированной клинической детской инфекционной больницы, д.м.н., главный внештатный детский инфекционист Краснодарского края и ЮФО; e-mail: nafiset@sdib.ru

*Мартынова Галина Петровна* — заведующий кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ по СФО и Красноярскому краю; тел.: +7-913-534-85-27

*Сабитов Алебай Усманович* — заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-922-600-61-22, e-mail: alebaisabitov@yandex.ru

*Бабик Рафия Касимовна* — профессор кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной Южно-Уральского государственного медицинского университета, консультант инфекционного корпуса Детской городской клинической больницы № 8, д.м.н.; e-mail: babikrk@mail.ru

*Извекова Ирина Яковлевна* — профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(383)218-19-95, e-mail: izvekova@inbox.ru

*Краснов Виктор Валентинович* — заведующий кафедрой инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: dr.krasnov@mail.ru

*Сидоренкова Елена Викторовна* — заведующий отделением №5 (нейроинфекционного) Инфекционной клинической больницы № 23 г. Нижнего Новгорода, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ Нижегородской области; e-mail: yelenaviktorovna.sidorenkova@mail.ru

*Борисова Ольга Вячеславовна* — заведующий кафедрой детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)374-10-04 (4696); e-mail: o.v.borisova@samsmu.ru

*Бочкарева Наталия Михайловна* — доцент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: n.m.bochkareva@samsmu.ru

*Самодова Ольга Викторовна* — заведующий кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

*Соколовская Влада Вячеславовна* — заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Смоленского государственного медицинского университета; заведующий детским инфекционным отделением Клинической больницы № 1, к.м.н., доцент, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента Смоленской области по здравоохранению; тел.: +7-908-288-61-65, e-mail: vlada-vs@inbox.ru

*Гирина Асия Ахмедовна* — доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-902-814-07-62, e-mail: doctor\_okb@mail.ru

*Курганская Алена Юрьевна* — заведующий детским инфекционным отделением Окружной клинической больницы, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры; e-mail: kurganskayaayu@okbhmao.ru

*Симованьян Эмма Мкртчичевна* — заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации; e-mail: simovanyan\_en@rostgmu.ru

*Ким Марина Анатольевна* — ассистент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: marinakim.an@mail.ru

*Рычкова Ольга Александровна* — заведующий кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии Тюменского государственного медицинского университета, д.м.н., главный внештатный аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Тюменской области; e-mail: richkovaoa@mail.ru

*Ханипова Людмила Вячеславовна* — доцент кафедры инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии Тюменского государственного медицинского университета, к.м.н., главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения Тюменской области; e-mail: Ludainf03@yandex.ru

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



## ВЫСОКОПАТОГЕННЫЙ ГРИПП H5: РИСКИ ФОРМИРОВАНИЯ НОВОГО ПАНДЕМИЧЕСКОГО ШТАММА

Д.М. Даниленко<sup>1</sup>, А.Б. Комиссаров<sup>1</sup>, А.А. Передерий<sup>1</sup>, А.В. Фадеев<sup>1</sup>, Д.А. Лиознов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург

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

### Highly pathogenic influenza H5: risks of a new pandemic strain developing

D.M. Danilenko<sup>1</sup>, A.B. Komissarov<sup>1</sup>, A.A. Perederiy<sup>1</sup>, A.V. Fadeyev<sup>1</sup>, D.A. Lioznov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

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

### Резюме

В обзоре представлены краткие исторические сведения о высокопатогенном гриппе А подтипа H5. Показаны пути формирования потенциально пандемических вирусов и роль низкопатогенных вирусов гриппа в этом процессе. Отдельно внимание уделяется современному состоянию проблемы — распространению вирусов высокопатогенного гриппа подтипа H5 на территориях, где он ранее не был зарегистрирован, преодолению межвидового барьера, утрате сезонности в циркуляции гриппа H5, формированию вариантов вируса, имеющих эволюционное преимущество для репликации в организме млекопитающих и человека. Рассмотрены вопросы вакцинации поголовья домашней птицы как средства для снижения интенсивной циркуляции гриппа и проблемы ее внедрения в глобальном масштабе. Кроме того, обсуждаются риски дальнейшего распространения высокопатогенного гриппа и появления пандемических штаммов.

**Ключевые слова:** высокопатогенный грипп птиц, изменчивость, потенциально пандемический штамм, риски распространения.

### Введение

Вирусы гриппа типа А (ВГА) были открыты в 1931 г. американским ветеринарным врачом Ричардом Шоупом при обследовании вспышки инфекционного заболевания среди поголовья свиней [1]. В 1933 г. группа английских ученых из Национального института медицинских исследований открыла вирус гриппа А человека [2]. Однако вирусы гриппа А у птиц как возбудители заболеваний были открыты только в 1955 г. Вернером Шефером, который доказал, что возбудитель, ранее считавшийся «чумой птиц», на самом деле — вирус гриппа типа А (ВГА), имеющий те же поверхностные антигены, что и ранее открытые вирусы гриппа свиней и человека [3].

ВГА принадлежат к семейству *Orthomyxoviridae* и характеризуются одноцепочечным сегменти-

### Abstract

The review provides brief historical information on the highly pathogenic influenza A (H5) and presents data on massive outbreaks caused by this subtype. It includes historical background, data on outbreaks, and the formation of potentially pandemic viruses. The abstract also highlights the current state of the problem, such as the spread of H5 influenza in new territories and its ability to infect mammals and humans. The issues of vaccination for poultry and the challenges of implementing it globally are addressed. Furthermore, the risks of further spread of the virus and the emergence of pandemic strains are being discussed.

**Key words:** highly pathogenic avian influenza, variability, potentially pandemic strain, risk of spread.

рованным РНК-геномом негативной полярности, состоящим из 8 сегментов [4]. Сегментированность генома определяет основное свойство вирусов гриппа — высокую изменчивость, которая обусловлена антигенным шифтом — механизмом, при котором вирусы гриппа разных подтипов, инфицировав одного хозяина, могут обмениваться сегментами РНК и при этом формировать новый по составу сегментов, гибридный, или, как принято говорить, «реассортантный» вирус [5]. Явление реассортации лежит в основе формирования штаммов гриппа с пандемическим потенциалом, т.к. в результате таких комбинаций геномных сегментов возможно быстрое формирование вариантов с принципиально новыми свойствами [6].

На поверхности вириона вирусов гриппа типа А присутствует два основных белка — гемагглютинин



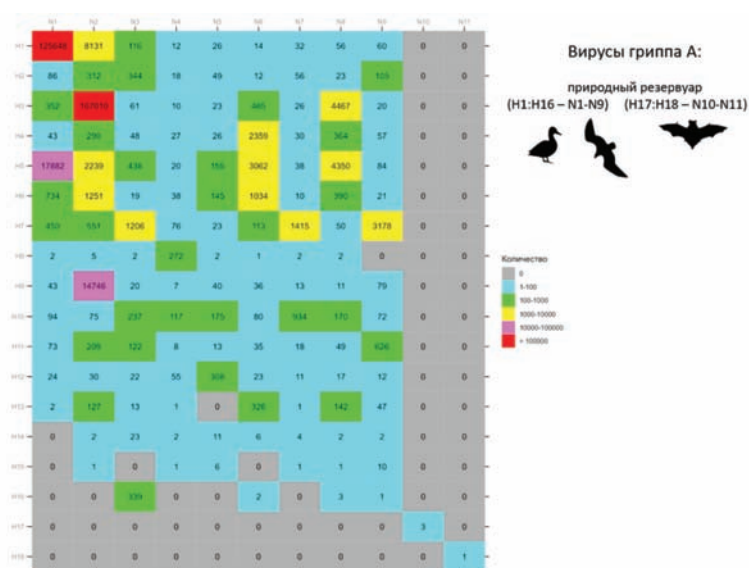
(НА) и нейраминидаза (NA), которые определяют их разнообразие в природе [7,8]. Согласно современной классификации, основанной на серологических свойствах поверхностных белков вирусов гриппа, в настоящее время открыто 18 подтипов НА и 11 подтипов NA; при этом подтипы H17 и H18, а также N10 и N11 были открыты недавно и обнаружены только у вирусов гриппа А летучих мышей [9,10]. В то же время все остальные подтипы НА и NA обнаруживаются в различных комбинациях среди вирусов гриппа птиц, и только некоторые из них способны инфицировать человека и млекопитающих. На рисунке 1 приведена диаграмма встречаемости различных вирусов гриппа типа А в зависимости от формулы их поверхностных белков (HxNy). Результаты получены путем выгрузки из базы данных GISAID EpiFlu всех последовательностей гриппа А; хорошо видно, что лишь единичные комбинации встречаются очень часто, в то время как большинство других представлены намного меньше.

Понимание того, что именно дикие птицы (и, прежде всего, водоплавающие) являются основным резервуаром всех ВГА, сформировалось в результате долгосрочных наблюдений за популяциями водоплавающих птиц. Выдающийся вклад в описание экологии вирусов гриппа А птиц и понимание механизма формирования пандемических штаммов внес Роберт Вебстер [11], в результате 2 долгосрочных наблюдений — 1 в США (залив Делавер) с 1985 по 2008 г., второе — в Канаде с 1976 по 2007 г. выявили следующее. В заливе Делавер на протяжении 33 лет наблюдали за всеми водоплавающими птицами и выявили в клоакальных мазках ВГА всех подтипов, за исключением H14 и H15. Успех выделения вирусов гриппа варьировал от

сезона к сезону и составлял от 2,8% до 37,5% [12]. В Канаде наблюдения проводили только за кряквами *Anas platyrynchos*. В результате наблюдений авторам удалось обнаружить ВГА с НА всех подтипов, кроме H13—H16, а успех выделения вирусов гриппа из клоакальных мазков составлял от 5,1% до 45,5%. Анализ многолетних наблюдений позволил также описать важные тенденции. В частности, показано, что ВГА распространены у молодых особей птиц, а с увеличением возраста птицы вероятность обнаружения ВГА снижается. При этом существует временная и пространственная вариация в уровне инфицированности птиц, т.е. в определенные периоды года вероятность обнаружить ВГА была выше. Водоплавающие птицы, как правило, живут многочисленными колониями, что приводит к тому, что в местах их обитания в воде формируется локальная высокая концентрация частиц ВГА. Эти вирусные частицы могут долгое время персистировать в воде. Так, одно из недавних исследований показывает, что инфекционные частицы ВГА сохраняются в прохладной воде не менее 200 дней [13].

Интересным наблюдением явилось то, что отдельные ВГА имеют свои виды — природные резервуары: так, ВГА подтипа H13 и H16 обнаруживаются преимущественно среди чаек (*Charadriiformes*); при этом виды птиц, живущие на различных континентах, отличаются и по ВГА, которые в них обнаруживают.

Большинство ВГА не вызывают у птиц никакой клинической картины заболевания. Вирусы размножаются в кишечнике птиц, выделяются с фекалиями в воду, где могут заражать новых птиц. Миграция птиц приводит к формированию мест



**Рис. 1.** Представленность комбинаций НА и NA среди вирусов гриппа А по данным базы GISAID EpiFlu. Цифрами обозначено число геномов, представленных в базе для каждой комбинации HxNy (где x — от 1 до 18, y — от 1 до 11). Данные на 20.11.2023 г.

массовых остановок перелетных птиц и возможности формирования новых вариантов ВГА за счет реассортации. ВГА от разных птиц и разного генетического состава могут обмениваться сегментами РНК, поддерживая высокое разнообразие вируса в природе. Интересно отметить, что, согласно долгосрочным наблюдениям, доминирующие подтипы ВГА меняются со временем; поэтому в отдельной временной точке существует сверхпредставленность и недопредставленность отдельных подтипов ВГА в природе у водоплавающих птиц, которая подвержена динамическим изменениям [14].

### Высокопатогенный грипп птиц (ВПП)

Как отмечалось выше, инфицирование диких птиц ВГА не сопровождается у них клиническими проявлениями. В 1961 г. впервые был описан случай массовой гибели крачек в Южной Африке, вследствие высокопатогенного вируса гриппа А подтипа H5N3 [15]. Вместе с тем, задолго до этого были описаны вспышки «птичьей чумы» среди цыплят и индеек (1902, 1927, 1934, 1959 гг.), которые впоследствии были идентифицированы как вирусы гриппа птиц подтипов H7N7, H7N1 и H5N1. Первоначально предположили, что подтипы H5 и H7 всегда вызывают клинически тяжелую инфекцию у птиц и что они являются высокопатогенными (ВПП). Однако это мнение было пересмотрено после выделения штаммов низкопатогенного птичьего гриппа подтипов H5 и H7 от уток и от индеек в середине прошлого столетия [16–19].

Почему же одни ВГА инфицируют птиц и при этом никак себя не проявляют, тогда как другие приводят к инфекции со значимой клинической картиной, которая часто приводит к летальному исходу?

Понятие «высокопатогенного гриппа птиц» связано прежде всего со способностью штаммов подтипа H5 и H7 поражать промышленную птицу — цыплят и куриц, индеек, уток и др. Исследования последних 20 лет показывают, что во многих случаях эволюция штаммов ВПП может быть прослежена от низкопатогенных предковых вирусов подтипов H5 и H7 [20–23]. Так, Dhingra et al. (2018) провели метаанализ вспышек гриппа H5 и H7 с 1959 по 2015 г. и обнаружили 39 независимых событий перехода от низкопатогенных штаммов к ВПП, большинство из которых (37 из 39) были связаны с вспышками в коммерческом птицеводстве [24].

Механизмы формирования ВПП в настоящее время хорошо изучены. Несмотря на то, что существуют отдельные свидетельства того, что природа высокой патогенности полигенна [12, 25], основным признаком ВПП является наличие в НА так называемого полиосновного сайта расщепления. В процессе жизненного цикла вируса гриппа молекула НА, синтезируемая как единая молекула НА0,

должна пройти протеолитический процессинг, в результате которого происходит разрезание НА0 на 2 субъединицы НА1 и НА2. У низкопатогенных вирусов гриппа такой сайт разрезания представлен единичным аминокислотным остатком лизина или аргинина и узнается трипсин-подобными протеазами, а также протеазами типа TMPRSS [26]. Эти протеазы экспрессируются только в определенных типах тканей, что ограничивает возможности вируса инфицировать другие органы и ткани, где эти протеазы не встречаются. Вирусы ВПП имеют инсерцию типа R-X-R/K-R в сайте протеолитического процессинга, состоящую из основных аминокислот (поэтому — полиосновный сайт расщепления). В результате такой вставки НА0 может расщепляться фуриновыми протеазами, которые широко распространены в органах и тканях млекопитающих, что позволяет вирусу вызывать системную инфекцию [27].

Наличие инсерции в сайте расщепления НА указывает на ВПП; при этом не всегда вирусы с инсерцией будут вызывать клинически значимую инфекцию, сопровождающуюся тяжелым течением и летальным исходом [28], и важную роль может играть сочетание НА с инсерцией с другими геномными сегментами вируса. Такие варианты описаны для домашних уток, которые, по данным наблюдений, более устойчивы к инфицированию ВПП.

### Истоки формирования современных ВПП

За 37-летний период наблюдения с 1959 по 1995 г. было обнаружено и описано 14 вспышек, вызванных ВПП, т.е. в среднем по 1 вспышке каждые 2,6 года [20]. Однако последующие 13 лет наблюдения с 1996 по 2008 г. показали, что вспышки ВПП регистрировались как минимум 11 раз, т.е. 1 вспышка каждые 1,2 года. Беспокойство вызвало и то, что в эти вспышки было вовлечено гораздо большее количество птиц, а кроме того, было отмечено серьезное увеличение географии распространения патогена: вирус H5N1 распространился в Азии, в Европе и в Африке [29].

Такая возросшая частота возникновения вспышек ВПП объяснялась появлением штамма, впервые выявленного в Китае в провинции Гуандун, названного А/гусь/Гуандун/1/1996. Вирус был выделен во время обследования вспышки на ферме, содержавшей гусей; предполагают, что исходно вирус был занесен на ферму перелетными птицами [30]. В дальнейшем штаммы линии гусь/Гуандун (Gs/Gd) привели к вспышкам ВПП H5N1 на птицефермах в Гонконге в 1997 г., где впервые вызвали инфекцию у 18 человек, из которых у 6 заболевание закончилось смертельным исходом [31, 32].

Необходимо отметить, что до появления Gs/Gd-подобных вирусов ВПП все предыдущие высокопатогенные варианты, вызывавшие вспышки, не

сохранялись в природе и вымирали. Однако этот вариант получил распространение, и все вирусы ВПГП, циркулирующие до настоящего времени, являются его потомками.

Инфицирование людей ВПГП в 1997 г. ярко продемонстрировало необходимость тщательного мониторинга за гриппом птиц и подготовки к пандемии гриппа, которая может быть вызвана вирусом гриппа с высокой летальностью. Изучение механизмов, в результате которых вирус птиц напрямую может инфицировать людей, позволило установить несколько важных фактов. Во-первых, инфицирование людей ВПГП возможно только за счет тесного контакта людей и птиц и наличия аэрозоля с высокой концентрацией вирусных частиц. Такие условия встречаются на «живых» рынках Китая (и других стран Азии), где традиционно продают живую птицу ввиду ее лучшей сохранности; при этом на рынке могут одновременно присутствовать тысячи птиц в клетках, а после покупки общипывание выбранной птицы происходит прямо на месте, что и создает тот самый аэрозоль [33]. Во-вторых, способность ВПГП инфицировать человека зависит от наличия на поверхности клеток-мишеней рецепторов, специфичных для ВПГП.

Установлено, что рецепторами всех вирусов гриппа на поверхности клеток являются сиаловые кислоты. НА вирусов гриппа человека связывается в клетках человека с сиаловой кислотой, связанной с галактозой посредством связи  $\alpha$ -2,6 (SA  $\alpha$ -2,6), в то время как птичьих вирусы имеют тропизм к сиаловой кислоте, связанной с галактозой посредством  $\alpha$ -2,3 связи (SA  $\alpha$ -2,3) [34]. Специфичность рецепторов является одним из факторов, ответственных за видовой барьер, который препятствует заражению людей (и других млекопитающих) вирусами гриппа птиц. В ходе исследования рецепторной специфичности отдельных органов и тканей было установлено, что эпителиальные клетки нижних дыхательных путей человека (терминальные бронхиолы и альвеолярные эпителиоциты) несут рецепторы обоих типов — SA  $\alpha$ -2,3 и SA  $\alpha$ -2,6 рецепторы. В дальнейшем было показано, что хотя рецепторы SA  $\alpha$ -2,3 для вирусов H5N1, по-видимому, отсутствуют в верхних дыхательных путях, вирусы H5N1 способны реплицироваться в культурах органов верхних дыхательных путей *ex vivo* [35]. С другой стороны, некоторые вирусы H5N1, выделенные от человека, по-видимому, приобрели мутации в НА, связанные с изменением сродства к рецепторам SA  $\alpha$ -2,3 и SA  $\alpha$ -2,6 [36], хотя такие мутации сами по себе не были достаточны для эффективной передачи этих вирусов от человека к человеку.

Gs/Gd-подобные вирусы ВПГП закрепились в циркуляции, и с 1996 г. их потомки продолжают циркулировать до сих пор. Несмотря на уси-

лия, предпринятые для элиминации этого вируса в 1997 г., — массовый забой всех птиц на фермах, где был выявлен вирус или установлен контакт с больной птицей, — вирус продолжил циркулировать в Азии, периодически вызывая вспышки среди домашних птиц различной интенсивности [37].

В 2002–2003 гг. впервые с 1961 г. появились сообщения о вспышках ВПГП среди диких птиц в Гонконге (цапли, чайки, фламинго и ряд водоплавающих птиц). Это был первый тревожный сигнал о том, что эрадикация Gs/Gd-подобного варианта не удалась и произошло распространение вируса в дикую природу. Однако в те времена опасность этой находки не оценили должным образом [38].

В 2005 г. на Цинхайском озере в Китае был зарегистрирован крупнейший за те годы падеж среди диких птиц (более 6000 мертвых особей различных видов, включая гусей и чаек), осенью 2005 г. вирус уже обнаруживали в диких перелетных птицах в Европе и регистрировали крупные вспышки в хозяйствах и на птицефабриках, в том числе в России [39, 40]. Распространение вируса продолжалось стремительно, и за 4 года он уже обнаруживался в 38 странах в Африке, Европе, Азии и Ближнем Востоке, хотя, вероятно, эти цифры сильно занижены ввиду отсутствия должного надзора за гриппом птиц в ряде регионов. Распространение ВПГП среди домашней птицы привело к регистрации новых случаев среди людей, многие из которых закончились летальным исходом. Подробная информация по случаям у людей приведена на сайте ВОЗ [41].

В 2010–2013 гг. вспышки ВПГП продолжали регистрироваться в различных странах Азии, Африки и Европы. В 2014 г. был описан клайд H5, получивший наименование 2.3.4.4 [42], генетически являющийся прямым потомком варианта Gs/Gd. Результаты мониторинга показали, что этот клайд обладал наибольшей приспособленностью к циркуляции среди водоплавающих птиц, проявлялся как высокопатогенный фенотип, был причиной бессимптомных инфекций у диких птиц. Он быстро распространился из Азии в Россию [43] и далее в европейские страны. Важным стало обнаружение именно этого клайда ВПГП среди диких птиц в Канаде и США, потому что это произошло впервые за всю историю наблюдений. Если вспышки ВПГП в Европе и Азии регистрировались регулярно на протяжении второй половины XX в. — начала XXI в., то Северная Америка считалась свободной от ВПГП [44]. Потребовалось очень короткое время для распространения вируса по новой территории, и уже в 2015 г. в США была отмечена крупнейшая вспышка ВПГП как среди диких птиц, так и среди домашних птиц — кур и индеек. Результатом стало уничтожение свыше 50 млн голов птицы [45]. В период с 2015 по 2020 г. вирусы гриппа H5 вызывали вспышки различной интенсивности. Необходимо

отметить, что с 2020 г. ситуация резко ухудшилась: число вспышек резко возросло, так же, как и увеличилось число видов диких птиц, поражаемых ВПГП. Массовая гибель диких птиц привела к тому, что в ряде мест начали инфицироваться дикие млекопитающие, которые, вероятно, поедали инфицированные тушки птиц. Проникновение ВПГП H5 продолжилось и на новые территории: так, в 2022 г. он был выявлен на территории Южной Америки, где впоследствии вызвал массовую гибель не только среди птиц, но и среди морских млекопитающих [46]. В последнее время появляются удручающие новости о проникновении ВПГП в субантарктические территории [47].

Отчет Европейского бюро по контролю за заболеваемостью свидетельствует о том, что с 2021 г. изменилась экология ВПГП: если раньше в предыдущие сезоны вирусы имели сезонный характер циркуляции, то в настоящее время они выявляются в европейском регионе круглогодично (рис. 2).

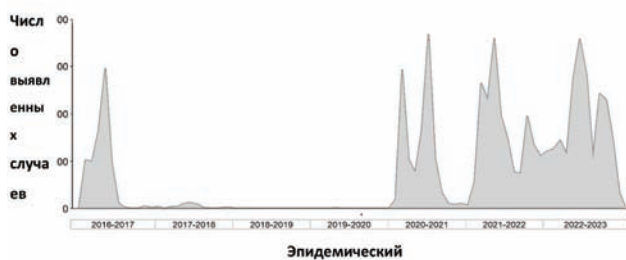


Рис. 2. Циркуляция ВПГП подтипа H5 среди диких птиц в европейском регионе ([48], адаптировано по материалам отчета EFSA и ECDC)

Важно отметить, что столь стремительное распространение ВПГП в последние годы по континентам и преодоление межвидового барьера связаны с еще одним важным биологическим свойством вирусов гриппа, о котором уже упоминалось, — реассортацией. Несмотря на то, что наиболее успешные варианты ВПГП подтипа H5 генетически все восходят к предковому вирусу 1997 г., состав их геномных сегментов, за исключением гемагглютинина, был разнообразен. Подробное описание генетики вариантов не входит в задачи данного обзора, ознакомиться с ними можно в специализированной публикации [49]. Однако кратко упомянем, что обмен сегментами между разными вариантами вирусов гриппа А происходил на постоянной основе, при этом формировались вирусы, несущие внутренние гены как от предыдущих вариантов ВПГП, так и от низкопатогенных вирусов гриппа подтипа А (H9N2), а также и от вирусов гриппа чаек подтипа H13 (вариант ВПГП, получивший распространение в настоящее время). Такой «перебор» вариантов позволил найти наиболее

приспособленный вариант вируса, который в настоящее время демонстрирует феноменальную способность преодолевать межвидовой барьер (рис. 3). По сообщениям Всемирной продовольственной организации (FAO), на октябрь 2023 г. были зарегистрированы инфекции ВПГП более чем у 50 различных видов млекопитающих [50], при этом особую озабоченность вызывают случаи инфицирования домашних кошек. В частности, описано как минимум 25 случаев инфицирования, которые вызвали клинически значимые проявления, в том числе тяжелые (животные были подвергнуты эвтаназии); источником инфицирования оказался кошачий корм. Важным в этих наблюдениях является то, что это домашние кошки, находясь в тесном контакте с человеком, в том числе и с людьми из групп риска — маленькими детьми и пожилыми [51].

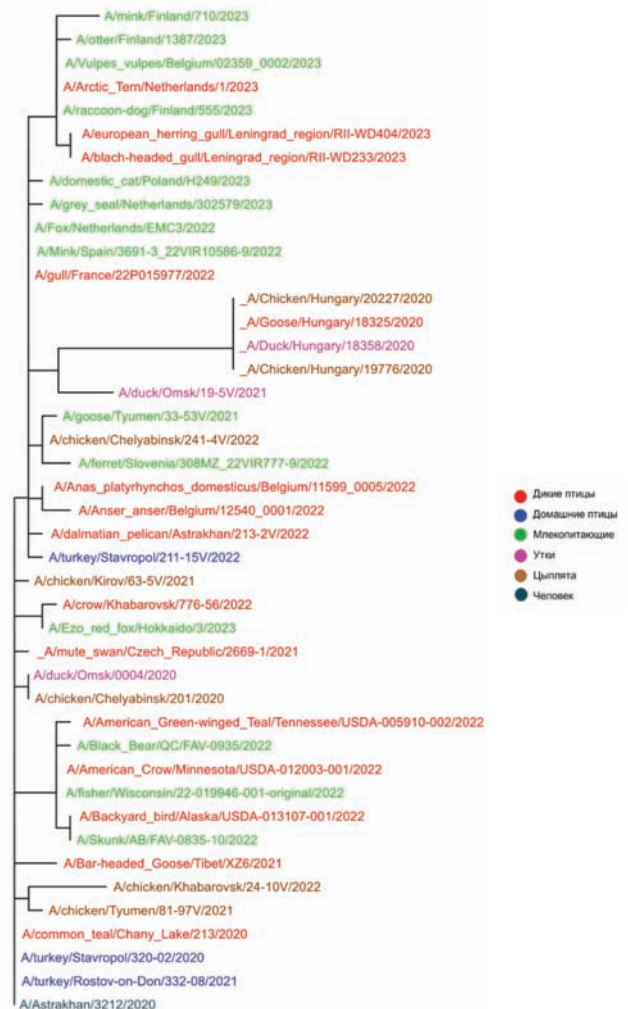


Рис. 3. Филогенетическое дерево HA современных вирусов гриппа подтипа H5 2020 – 2023 гг. выделения; цветом отмечены различные источники идентификации вируса — птицы, дикие и домашние, млекопитающие и человек



### Течение инфекции ВПГП у людей

Согласно информации ВОЗ, за период с января 2003 г. по 3 октября 2023 г., официально зарегистрировано 878 случаев инфицирования людей ВПГП А(Н5N1) в 23 странах мира. Из 878 случаев 458 закончились фатально (летальность — 52%) [52]. Несмотря на пугающую статистику, необходимо признать, что показатель летальности с большой долей вероятности преувеличен. Случаи, которые официально подавались странами в ВОЗ, в основном были связаны с тяжелым течением инфекции, когда пациенты обращались за медицинской помощью (чаще всего были госпитализированы). Однако бессимптомное течение инфекции, вызванное гриппом Н5, описано в литературе так же, как и случаи легкого течения, при которых пациенты не обращаются за медицинской помощью, а обнаружение вируса происходит, например, при расследовании вспышек [53].

Важно подчеркнуть, что на сегодня не установлено случаев передачи вируса гриппа Н5 от человека к человеку. Это означает, что все случаи преодоления межвидового барьера являются тупиковыми, т.е. вирус не способен продолжать инфекционный цикл. Однако, с учетом нарастающего распространения вируса среди разных видов млекопитающих, вероятность его адаптации к человеку возрастает, как и угроза возникновения новой пандемии гриппа.

В случае субклинического течения инфекции, вызванной подтипом Н5, у людей происходит сероконверсия — от слабой (не более 2-кратного прироста антител в парных сыворотках крови) до выраженной (4-кратный прирост и более).

При развитии инфекции с выраженными клиническими симптомами инкубационный период составляет до 7 дней, как и при сезонном гриппе, однако в литературе описаны случаи более длительного инкубационного периода (8,5 дней) [54]. Симптомы раннего начала инфекции очень схожи с развитием ОРВИ: лихорадка, слабость, кашель, головная боль, иногда могут проявиться абдоминальная боль, тошнота, рвота или диарея [55].

Если развивается более тяжелое течение болезни, то это происходит стремительно, при этом у пациента развиваются одышка, тахипноэ и боль в груди, что отражает поражение нижних дыхательных путей — основное место репликации вируса. У наиболее тяжелых пациентов развиваются респираторный дистресс-синдром, проявления пневмонии.

В дальнейшем отмечаются признаки системной инфекции с поражением других органов и тканей, такие как сердечная недостаточность, поражение почек [56], энцефалит, полиорганная недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое

свертывание крови [57]. Лабораторные исследования у тяжелых больных выявляли гипоальбуминемию и повышенные активности печеночных трансаминаз, креатининкиназы и лактатдегидрогеназы [56]. Неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов с нейтропенией и высокой активностью аланинаминотрансферазы при поступлении в стационар.

В среднем летальный исход наступал в течение 9 дней от момента поступления в больницу, однако сроки варьируют от стремительных (3 суток) до более длительных.

Лечение включает в себя системную терапию, как и при тяжелых формах сезонного гриппа, с применением ингибиторов нейраминидазы. Лабораторное подтверждение инфекции требует проведения полимеразной цепной реакции для обнаружения гриппа типа А подтипа Н5. При выявлении и лабораторном подтверждении случая (независимо от его тяжести) страна обязана сообщить о выявлении инфекции у человека в ВОЗ в соответствии с международными медико-санитарными правилами [58].

### Стратегии борьбы с распространением гриппа птиц

Возрастающие риски формирования вируса гриппа подтипа Н5 с пандемическим потенциалом в сегодняшних условиях очевидны. Стратегии сдерживания его распространения, применявшиеся в предыдущие годы, оказываются неэффективны. Необходимо отметить, что основной стратегией сдерживания является тотальная ликвидация птицы в местах обнаружения вспышек, вызванных ВПГП. Безусловно, такие меры применяются только на фермах и птицефабриках, где происходит промышленное разведение птицы, и непригодна в тех случаях, когда речь идет о массовых вспышках в дикой природе.

Необходимо отметить, что в Российской Федерации действует Приказ Минсельхоза России от 24.03.2021 г. № 158 «Об утверждении Ветеринарных правил осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов высокопатогенного гриппа птиц», в соответствии с которым при обнаружении ВПГП на предприятиях производится уничтожение всего поголовья птицы. При этом обнаружение ВПГП проводится не только методом ПЦР, но и серологическим методом (т.е. по обнаружению антител к гриппу Н5), что сильно затрудняет или делает невозможным применение вакцинации, т.к. не дает возможности отличить вакцинированных птиц от заболевших.

Схожая ситуация наблюдается в большинстве регионов мира, где промышленную птицу, предназначенную для продажи, и прежде всего, на экспорт, не вакцинируют от гриппа, т.к. наличие антител к гриппу H5 является основанием для отказа при закупке мяса [59].

В настоящее время ситуация пересматривается, поскольку очевидно, что только массовая вакцинация птицы способна повлиять на ситуацию с распространением вируса [60]. Примером успешной борьбы с распространением гриппа птиц стал Китай, который проводит массовую вакцинацию всей разводимой в стране птицы [61] и при этом регулярно обновляет состав ветеринарных вакцин на основе данных мониторинга его изменчивости.

Вместе с тем, необходимо признать, что в разных странах могут циркулировать разные варианты ВППП, что означает потребность в производстве разных вакцин для вакцинации птиц, необходимость проведения постоянного мониторинга за изменчивостью вируса и совершенствование стратегий, позволяющих сдерживать его распространение. Если вакцинация способна сыграть решающую роль в защите производственной птицы, а также защитить птиц, содержащихся в неволе, то как сохранить дикую фауну в настоящий момент времени, ответа нет, и прогноз — неблагоприятный.

Вакцинация промышленной птицы поможет снизить темпы распространения вируса, что, потенциально, будет сдерживать эволюцию патогена, и возможно, позволит избежать его дальнейшего стремительного распространения в популяциях диких птиц и зверей.

И, конечно, необходимо еще раз подчеркнуть, что те тенденции распространения ВППП в природе, которые мы наблюдаем в последние несколько лет, значительно увеличивают риски формирования варианта вируса, который сможет инфицировать человека. В случае, если этот вариант будет передаваться от человека к человеку, пусть даже с ограниченным потенциалом, новая пандемия гриппа неизбежна.

### **Заключение**

В современном мире, с его развитыми транспортными потоками, изменяющимся климатом и все большим антропогенным воздействием человека на окружающую среду, риски появления новых патогенов постоянно возрастают. Сегодня одним из самых больших рисков по-прежнему остается вероятность появления пандемического штамма вируса гриппа. Несмотря на то, что появление нового вируса SARS-CoV-2 на целый эпидемический сезон вытеснило из циркуляции вирусы сезонного гриппа человека, в это же самое время зоонозный грипп активно распространялся среди

птиц по всей планете. Вирус гриппа подтипа H5, относящийся к генетической линии 2.3.4.4, с 2020 г. наносит существенный урон не только за счет большого числа вспышек инфекции на птицефабриках и хозяйствах, занимающихся разведением птицы, но и за счет беспрецедентного его распространения среди диких перелетных птиц. Так, с 2020 г. этот вирус стал вызывать массовую гибель чаек и сотен других видов птиц. Кроме того, он стал массово распространяться среди диких птиц на территории Северной и Южной Америки, чего ранее не отмечалось, нанося урон местной орнитофауне, в том числе редким и исчезающим видам.

Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что стали регистрироваться случаи инфицирования гриппом H5 среди морских млекопитающих, хищных видов и домашних животных. В Польше летом 2023 г. зарегистрирована вспышка инфекции гриппом птиц H5 среди домашних кошек, в том числе и у животных, которые никогда не покидали квартиры. Анализ вирусов гриппа H5 от птиц и погибших животных показал, что возбудитель приобретает мутации, которые позволяют ему эффективно приспосабливаться к новым хозяевам, преодолевать межвидовой барьер, что является первым шагом на пути формирования пандемического штамма. В настоящее время, по данным ВОЗ, случаев инфицирования людей таким вирусом немного, он не передается от человека к человеку. Однако учитывая беспрецедентные масштабы распространения вируса по миру, грипп H5 представляет собой реальную угрозу, которая требует тщательного мониторинга и принятия ответных мер. Одной из таких мер должна стать массовая вакцинация домашней птицы.

Несмотря на развитие концепции единого здоровья, столь тиражируемой в последнее время, она слабо реализуется на практике. В этой связи необходимо развивать исследования, направленные на надзор за патогенами, на изучение механизмов преодоления межвидового барьера, создание средств контроля и профилактики зоонозных инфекций для снижения рисков появления пандемических штаммов. Только это позволит внести реальный вклад в обеспечение биологической безопасности как в масштабах страны, так и в глобальном масштабе.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Финансирование**

Работа выполнена при поддержке гранта НЦМУ «Передовые цифровые технологии» (в рамках Соглашения о предоставлении гранта от 20.04.2022 №075-15-2022-313).

## Литература

1. Van Epps HL. Influenza: Exposing the true killer. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(4):803–803. doi:10.1084/jem.2034fta
2. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*. 1933;222(5732):66–8. doi:10.1016/s0140-6736(00)78541-2
3. Schäfer W. Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die viren der influenza und klassischen Geflügelpest. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 1955;10(2):81–91. doi:10.1515/znb-1955-0205
4. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26. doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.039
5. Shao W, Li X, Goraya M, Wang S, Chen J-L. Evolution of influenza A virus by mutation and Re-Assortment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1650. doi:10.3390/ijms18081650
6. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(1):9–14. doi:10.3201/eid1201.051254
7. Zhuang Q, Wang S, Liu S, Hou G, Li J, Jiang W, et al. Diversity and distribution of type A influenza viruses: An updated panorama analysis based on protein sequences. *Virology Journal*. 2019;16(1). doi:10.1186/s12985-019-1188-7
8. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*. 1992;56(1):152–79. doi:10.1128/mr.56.1.152-179.1992
9. Tong S, Li Y, Rivaille P, Conrardy C, Castillo DA, Chen L-M, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(11):4269–74. doi:10.1073/pnas.1116200109
10. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathogens*. 2013;9(10). doi:10.1371/journal.ppat.1003657
11. Webster RG. Influenza: Searching for pandemic origins. *Annual Review of Virology*. 2023;10(1):1–23. doi:10.1146/annurev-virology-111821-125223
12. Krauss S, Webster RG. Avian influenza virus surveillance and wild birds: Past and present. *Avian Diseases Digest*. 2010;5(s1). doi:10.1637/9107-870309-digest.1
13. Ramey AM, Reeves AB, Drexler JZ, Ackerman JT, De La Cruz S, Lang AS, et al. Influenza A viruses remain infectious for more than seven months in northern wetlands of North America. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2020;287(1934):20201680. doi:10.1098/rspb.2020.1680
14. Postnikova Y, Treshchalina A, Boravleva E, Gambaryan A, Ishmukhametov A, Matrosovich M, et al. Diversity and reassortment rate of influenza A viruses in wild ducks and gulls. *Viruses*. 2021;13(6):1010. doi:10.3390/v13061010
15. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: Influenza virus A/tern/south africa/1961. *Journal of Hygiene*. 1966;64(3):309–20. doi:10.1017/s0022172400040596
16. Alexander DJ, Brown IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
17. Pereira HG, Tůmová B, Law VG. Avian influenza A viruses. *Bull World Health Organ*. 1965;32(6):855-60
18. Lang G, Narayan O, Rouse BT, Ferguson AE, Connell MC. A new influenza A virus infection in turkeys II. A highly pathogenic variant, a/turkey/ontario 772/66. *Can Vet J*. 1968 Jul;9(7):151-60
19. Beard CW, Hefner DH. Isolation of two Turkey influenza viruses in Oregon. *Avian Diseases*. 1972;16(5):1133. doi:10.2307/1588841
20. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology*. 2000;74(1–2):3–13. doi:10.1016/s0378-1135(00)00160-7
21. Monne I, Fusaro A, Nelson MI, Bonfanti L, Mulatti P, Hughes J, et al. Emergence of a highly pathogenic avian influenza virus from a low-pathogenic progenitor. *Journal of Virology*. 2014;88(8):4375–88. doi:10.1128/jvi.03181-13
22. Seekings AH, Slomka MJ, Russell C, Howard WA, Choudhury B, Nuñez A, et al. Direct evidence of H7N7 avian influenza virus mutation from low to high virulence on a single poultry premises during an outbreak in free range chickens in the UK, 2008. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018;64:13–31. doi:10.1016/j.meegid.2018.06.005
23. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic Determinants for Virulence and Transmission of the Panzootic Avian Influenza Virus H5N8 Clade 2.3.4.4 in Pekin Ducks. *J Virol*. 2022 Jul 13;96(13):e0014922. doi: 10.1128/jvi.00149-22
23. Dhingra MS, Artois J, Dellicour S, Lemey P, Dauphin G, Von Dobschuetz S, et al. Geographical and historical patterns in the emergences of novel highly pathogenic avian influenza (HpaI) H5 and H7 viruses in Poultry. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;5. doi:10.3389/fvets.2018.00084
24. Leyson CM, Youk S, Ferreira HL, Suarez DL, Pantin-Jackwood M. Multiple gene segments are associated with enhanced virulence of clade 2.3.4.4 H5N8 highly pathogenic avian influenza virus in Mallards. *Journal of Virology*. 2021;95(18). doi:10.1128/jvi.00955-21
25. Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Kühl A, Pöhlmann S. Novel insights into proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinin. *Reviews in Medical Virology*. 2010;20(5):298–310. doi:10.1002/rmv.657
26. Zhimov OP, Vorobjeva IV, Ovcharenko AV, Klenk HD. *Biochemistry (Moscow)*. 2003;68(9):1020–6. doi:10.1023/a:1026020831036
27. Decha P, Rungrotmongkol T, Intharathep P, Malaisree M, Aruksakunwong O, Laohpongspaisan C, et al. Source of high pathogenicity of an avian influenza virus H5N1: Why H5 is better cleaved by furin. *Biophysical Journal*. 2008;95(1):128–34. doi:10.1529/biophysj.107.127456
28. Alexander DJ, Brown IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
29. Duan L, Campitelli L, Fan XH, Leung YH, Vijaykrishna D, Zhang JX, et al. Characterization of low-pathogenic H5 subtype influenza viruses from Eurasia: Implications for the origin of highly pathogenic H5N1 viruses. *Journal of Virology*. 2007;81(14):7529–39. doi:10.1128/jvi.00327-07
30. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*. 1998;351(9101):472–7. doi:10.1016/s0140-6736(97)11212-0
31. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(Supplement\_2). doi:10.1086/338820
32. Wan X-F, Dong L, Lan Y, Long L-P, Xu C, Zou S, et al. Indications that live poultry markets are a major source of human H5N1 influenza virus infection in China. *Journal of Virology*. 2011;85(24):13432–8. doi:10.1128/jvi.05266-11
33. Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: Differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology*. 1983;127(2):361–73. doi:10.1016/0042-6822(83)90150-2
34. Chan RWY, Chan MCW, Nicholls JM, Malik Peiris JS. Use of ex vivo and in vitro cultures of the human respiratory tract to study the tropism and host responses of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) and other influenza viruses. *Virus Research*. 2013;178(1):133–45. doi:10.1016/j.virusres.2013.03.003



35. Zhao H, Zhou J, Jiang S, Zheng B-J. Receptor binding and transmission studies of H5N1 influenza virus in mammals. *Emerging Microbes & Infections*. 2013;2(1):1–5. doi:10.1038/emi.2013.89
36. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S, Perdue ML, Suarez DL. Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *Journal of Virology*. 2000;74(14):6592–9. doi:10.1128/jvi.74.14.6592-6599.2000
37. Ellis TM, Barry Bousfield R, Bissett LA, Dyrting KC, Luk GS, Tsim ST, et al. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathology*. 2004;33(5):492–505. doi:10.1080/03079450400003601
38. Львов Д. К. Новые и возвращающиеся инфекции - дремлющий вулкан // Проблемы особо опасных инфекций. -2008. -№2. - С. 5-8.
39. Smith GJ, Donis RO. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013–2014. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015;9(5):271–6. doi:10.1111/irv.12324
40. К.А. Шаршов, В.Ю. Марченко, А.К. Юрлов, А.М. Шестопапов. Экология и эволюция высокопатогенного вируса гриппа H5N1 в России (2005-2012 гг.) // Бюллетень ВСНЦ СО РАН. -2012. -№5. -С. 393-396.
41. Human infection with avian influenza A(H5) viruses. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai\\_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99\\_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25\)%20\(Source\)](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25)%20(Source)
42. Marchenko VY, Susloparov IM, Kolosova NP, Goncharova NI, Shipovalov AV, Durymanov AG, et al. Influenza A(H5N8) virus isolation in Russia, 2014. *Archives of Virology*. 2015;160(11):2857–60. doi:10.1007/s00705-015-2570-4
43. Pasick J, Berhane Y, Joseph T, Boves V, Hisanaga T, Handel K, et al. Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Scientific Reports*. 2015;5(1). doi:10.1038/srep09484
44. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic determinants for virulence and transmission of the panzootic avian influenza virus H5N8 clade 2.3.4.4 in Pekin ducks. *Journal of Virology*. 2022;96(13). doi:10.1128/jvi.00149-22
45. Greene, J. L. 2015. Update on the highly-pathogenic avian influenza outbreak of 2014–2015. <https://nationalaglawcenter.org/wp-content/uploads/assets/crs/R44114.pdf>
46. Ulloa M, Fernández A, Ariyama N, Colom-Rivero A, Rivera C, Nuñez P, et al. Mass mortality event in South American Sea Lions (*Otaria flavescens*) correlated to highly pathogenic avian influenza (Hpa1) H5N1 outbreak in Chile. *Veterinary Quarterly*. 2023;43(1):1–10. doi:10.1080/01652176.2023.2265173
47. First confirmed cases of Avian Influenza in the Antarctic region URL: <https://www.bas.ac.uk/media-post/first-confirmed-cases-of-avian-influenza-in-the-antarctic-region/>
48. Avian influenza overview June–September 2023. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2023.8328>
49. Xie R, Edwards KM, Wille M, Wei X, Wong S-S, Zanin M, et al. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023;622(7984):810–7. doi:10.1038/s41586-023-06631-2
50. Электронный ресурс Всемирной продовольственной организации. URL: <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/bird-species-affected-by-h5nx-hpai/en>,
51. Domańska-Blicharz K, Świętoń E, Świątalska A, Monne I, Fusaro A, Tarasiuk K, et al. Outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4B virus in cats, Poland, June to July 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(31). doi:10.2807/1560-7917.es.2023.28.31.2300366
52. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2023, 3 October 2023. URL: [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/)
53. Le MQ, Horby P, Fox A, Nguyen HT, Le Nguyen HK, Hoang PM, et al. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(10):1674–7. doi:10.3201/eid1910.130730
54. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):333–40. doi:10.1056/nejmoa044021
55. Yu H, Shu Y, Hu S, Zhang H, Gao Z, Chen H, et al. The first confirmed human case of avian influenza A (H5N1) in mainland China. *The Lancet*. 2006;367(9504):84. doi:10.1016/s0140-6736(05)67894-4
56. Yu H, Gao Z, Feng Z, Shu Y, Xiang N, Zhou L, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS ONE*. 2008;3(8). doi:10.1371/journal.pone.0002985
57. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1421–2. doi:10.1056/nejmc053524
58. URL: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/health\\_regulations.pdf](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/health_regulations.pdf)
59. Bertran K, Balzli C, Lee D-H, Suarez DL, Kapczynski DR, Swayne DE. Protection of White Leghorn chickens by U.S. emergency H5 vaccination against clade 2.3.4.4 H5N2 high pathogenicity avian influenza virus. *Vaccine*. 2017;35(46):6336–44. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.051
60. High pathogenicity avian influenza and vaccination: application in Europe Region. URL: <https://www.woah.org/app/uploads/2023/03/2022-eur2-brown-3335-a.pdf>
61. Shi J, Zeng X, Cui P, Yan C, Chen H. Alarming situation of emerging H5 and H7 avian influenza and effective control strategies. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;12(1). doi:10.1080/22221751.2022.2155072

## References

1. Van Epps HL. Influenza: Exposing the true killer. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(4):803–803. doi:10.1084/jem.2034fta
2. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*. 1933;222(5732):66–8. doi:10.1016/s0140-6736(00)78541-2
3. Schäfer W. Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die viren der influenza und klassischen Geflügelpest. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 1955;10(2):81–91. doi:10.1515/znb-1955-0205
4. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26. doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.039
5. Shao W, Li X, Goraya M, Wang S, Chen J-L. Evolution of influenza A virus by mutation and Re-Assortment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1650. doi:10.3390/ijms18081650
6. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(1):9–14. doi:10.3201/eid1201.051254



7. Zhuang Q, Wang S, Liu S, Hou G, Li J, Jiang W, et al. Diversity and distribution of type A influenza viruses: An updated panorama analysis based on protein sequences. *Virology Journal*. 2019;16(1). doi:10.1186/s12985-019-1188-7
8. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*. 1992;56(1):152–79. doi:10.1128/mr.56.1.152-179.1992
9. Tong S, Li Y, Rivailler P, Conrardy C, Castillo DA, Chen L-M, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(11):4269–74. doi:10.1073/pnas.1116200109
10. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathogens*. 2013;9(10). doi:10.1371/journal.ppat.1003657
11. Webster RG. Influenza: Searching for pandemic origins. *Annual Review of Virology*. 2023;10(1):1–23. doi:10.1146/annurev-virology-111821-125223
12. Krauss S, Webster RG. Avian influenza virus surveillance and wild birds: Past and present. *Avian Diseases Digest*. 2010;5(s1). doi:10.1637/9107-870309-digest.1
13. Ramey AM, Reeves AB, Drexler JZ, Ackerman JT, De La Cruz S, Lang AS, et al. Influenza A viruses remain infectious for more than seven months in northern wetlands of North America. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2020;287(1934):20201680. doi:10.1098/rspb.2020.1680
14. Postnikova Y, Treshchalina A, Boravleva E, Gambaryan A, Ishmukhametov A, Matrosovich M, et al. Diversity and reassortment rate of influenza A viruses in wild ducks and gulls. *Viruses*. 2021;13(6):1010. doi:10.3390/v13061010
15. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: Influenza virus A/tern/south africa/1961. *Journal of Hygiene*. 1966;64(3):309–20. doi:10.1017/s0022172400040596
16. Alexander DJ, Brown IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
17. Pereira HG, Tůmová B, Law VG. Avian influenza A viruses. *Bull World Health Organ*. 1965;32(6):855-60
18. Lang G, Narayan O, Rouse BT, Ferguson AE, Connell MC. A new influenza A virus infection in turkeys II. A highly pathogenic variant, a/turkey/ontario 772/66. *Can Vet J*. 1968 Jul;9(7):151-60
19. Beard CW, Helfer DH. Isolation of two Turkey influenza viruses in Oregon. *Avian Diseases*. 1972;16(5):1133. doi:10.2307/1588841
20. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology*. 2000;74(1–2):3–13. doi:10.1016/s0378-1135(00)00160-7
21. Monne I, Fusaro A, Nelson MI, Bonfanti L, Mulatti P, Hughes J, et al. Emergence of a highly pathogenic avian influenza virus from a low-pathogenic progenitor. *Journal of Virology*. 2014;88(8):4375–88. doi:10.1128/jvi.03181-13
22. Seekings AH, Slomka MJ, Russell C, Howard WA, Choudhury B, Nuñez A, et al. Direct evidence of H7N7 avian influenza virus mutation from low to high virulence on a single poultry premises during an outbreak in free range chickens in the UK, 2008. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018;64:13–31. doi:10.1016/j.meegid.2018.06.005
23. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic Determinants for Virulence and Transmission of the Panzootic Avian Influenza Virus H5N8 Clade 2.3.4.4 in Pekin Ducks. *J Virol*. 2022 Jul 13;96(13):e0014922. doi: 10.1128/jvi.00149-22
23. Dhingra MS, Artois J, Dellicour S, Lemey P, Dauphin G, Von Dobschuetz S, et al. Geographical and historical patterns in the emergences of novel highly pathogenic avian influenza (Hpai) H5 and H7 viruses in Poultry. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;5. doi:10.3389/fvets.2018.00084
24. Leyson CM, Youk S, Ferreira HL, Suarez DL, Pantin-Jackwood M. Multiple gene segments are associated with enhanced virulence of clade 2.3.4.4 H5N8 highly pathogenic avian influenza virus in Mallards. *Journal of Virology*. 2021;95(18). doi:10.1128/jvi.00955-21
25. Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Kühl A, Pöhlmann S. Novel insights into proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinin. *Reviews in Medical Virology*. 2010;20(5):298–310. doi:10.1002/rmv.657
26. Zhirnov OP, Vorobjeva IV, Ovcharenko AV, Klenk HD. *Biochemistry (Moscow)*. 2003;68(9):1020–6. doi:10.1023/a:1026020831036
27. Decha P, Rungrotmongkol T, Intharathep P, Malaisree M, Aruksakunwong O, Laohpongspaisan C, et al. Source of high pathogenicity of an avian influenza virus H5N1: Why H5 is better cleaved by furin. *Biophysical Journal*. 2008;95(1):128–34. doi:10.1529/biophysj.107.127456
28. ALEXANDER DJ, BROWN IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
29. Duan L, Campitelli L, Fan XH, Leung YH, Vijaykrishna D, Zhang JX, et al. Characterization of low-pathogenic H5 subtype influenza viruses from Eurasia: Implications for the origin of highly pathogenic H5N1 viruses. *Journal of Virology*. 2007;81(14):7529–39. doi:10.1128/jvi.00327-07
30. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*. 1998;351(9101):472–7. doi:10.1016/s0140-6736(97)11212-0
31. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(Supplement\_2). doi:10.1086/338820
32. Wan X-F, Dong L, Lan Y, Long L-P, Xu C, Zou S, et al. Indications that live poultry markets are a major source of human H5N1 influenza virus infection in China. *Journal of Virology*. 2011;85(24):13432–8. doi:10.1128/jvi.05266-11
33. Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: Differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology*. 1983;127(2):361–73. doi:10.1016/0042-6822(83)90150-2
34. Chan RWY, Chan MCW, Nicholls JM, Malik Peiris JS. Use of ex vivo and in vitro cultures of the human respiratory tract to study the tropism and host responses of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) and other influenza viruses. *Virus Research*. 2013;178(1):133–45. doi:10.1016/j.virusres.2013.03.003
35. Zhao H, Zhou J, Jiang S, Zheng B-J. Receptor binding and transmission studies of H5N1 influenza virus in mammals. *Emerging Microbes & Infections*. 2013;2(1):1–5. doi:10.1038/emi.2013.89
36. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S, Perdue ML, Suarez DL. Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *Journal of Virology*. 2000;74(14):6592–9. doi:10.1128/jvi.74.14.6592-6599.2000
37. Ellis TM, Barry Bousfield R, Bissett LA, Dyrting KC, Luk GS, Tsim ST, et al. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathology*. 2004;33(5):492–505. doi:10.1080/03079450400003601
38. L'vov DK. Emerging and re-emerging infections - a dozing volcano. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2008;(2(96)):5–8. doi:10.21055/0370-1069-2008-2(96)-5-8 (in Russian)

39. Smith GJ, Donis RO. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013–2014. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015;9(5):271–6. doi:10.1111/irv.12324
40. K.A. Sharshov, V.Yu. Marchenko, A.K. Yurlov, A.M. Shestopalov Ecology and evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 in Russia (2005–2012). *Acta Biomedica Scientifica*. 2012. №5-1 (87). (in Russian)
41. Human infection with avian influenza A(H5) viruses. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai\\_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99\\_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25\)%20\(Source\)](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25)%20(Source))
42. Marchenko VY, Susloparov IM, Kolosova NP, Goncharova NI, Shipovalov AV, Durymanov AG, et al. Influenza A(H5N8) virus isolation in Russia, 2014. *Archives of Virology*. 2015;160(11):2857–60. doi:10.1007/s00705-015-2570-4
43. Pasick J, Berhane Y, Joseph T, Bowes V, Hisanaga T, Handel K, et al. Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Scientific Reports*. 2015;5(1). doi:10.1038/srep09484
44. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic determinants for virulence and transmission of the panzootic avian influenza virus H5N8 clade 2.3.4.4 in Pekin ducks. *Journal of Virology*. 2022;96(13). doi:10.1128/jvi.00149-22
45. Greene, J. L. 2015. Update on the highly-pathogenic avian influenza outbreak of 2014–2015. <https://nationalaglawcenter.org/wp-content/uploads/assets/crs/R44114.pdf>.
46. Ulloa M, Fernández A, Ariyama N, Colom-Rivero A, Rivera C, Nuñez P, et al. Mass mortality event in South American Sea Lions (*Otaria flavescens*) correlated to highly pathogenic avian influenza (H5N1) outbreak in Chile. *Veterinary Quarterly*. 2023;43(1):1–10. doi:10.1080/01652176.2023.2265173
47. First confirmed cases of Avian Influenza in the Antarctic region URL: <https://www.bas.ac.uk/media-post/first-confirmed-cases-of-avian-influenza-in-the-antarctic-region/>
48. Avian influenza overview June–September 2023. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2023.8328>
49. Xie R, Edwards KM, Wille M, Wei X, Wong S-S, Zanin M, et al. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023;622(7984):810–7. doi:10.1038/s41586-023-06631-2
50. Электронный ресурс Всемирной продовольственной организации. URL: <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/bird-species-affected-by-h5nx-hpai/en>
51. Domańska-Blicharz K, Świętoń E, Świątalska A, Monne I, Fusaro A, Tarasiuk K, et al. Outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4B virus in cats, Poland, June to July 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(31). doi:10.2807/1560-7917.es.2023.28.31.2300366
52. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003–2023, 3 October 2023. URL: [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/)
53. Le MQ, Horby P, Fox A, Nguyen HT, Le Nguyen HK, Hoang PM, et al. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(10):1674–7. doi:10.3201/eid1910.130730
54. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):333–40. doi:10.1056/nejmoa044021
55. Yu H, Shu Y, Hu S, Zhang H, Gao Z, Chen H, et al. The first confirmed human case of avian influenza A (H5N1) in mainland China. *The Lancet*. 2006;367(9504):84. doi:10.1016/S0140-6736(05)67894-4
56. Yu H, Gao Z, Feng Z, Shu Y, Xiang N, Zhou L, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS ONE*. 2008;3(8). doi:10.1371/journal.pone.0002985
57. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1421–2. doi:10.1056/nejmc053524
58. URL: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/health\\_regulations.pdf](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/health_regulations.pdf)
59. Bertran K, Balzli C, Lee D-H, Suarez DL, Kapczynski DR, Swayne DE. Protection of White Leghorn chickens by U.S. emergency H5 vaccination against clade 2.3.4.4 H5N2 high pathogenicity avian influenza virus. *Vaccine*. 2017;35(46):6336–44. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.051
60. High pathogenicity avian influenza and vaccination: application in Europe Region. URL: <https://www.woah.org/app/uploads/2023/03/2022-eur2-brown-3335-a.pdf>
61. Shi J, Zeng X, Cui P, Yan C, Chen H. Alarming situation of emerging H5 and H7 avian influenza and effective control strategies. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;12(1). doi:10.1080/22221751.2022.2155072

*Авторский коллектив:*

*Даниленко Дарья Михайловна* – заместитель директора по научной работе, руководитель отдела этиологии и эпидемиологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)449-15-25, e-mail: [daria.baibus@gmail.com](mailto:daria.baibus@gmail.com)

*Комиссаров Андрей Борисович* – руководитель лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-18, e-mail: [a.b.komissarov@gmail.com](mailto:a.b.komissarov@gmail.com)

*Передерий Александр Александрович* – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-26, e-mail: [gilagalex@gmail.com](mailto:gilagalex@gmail.com)

*Фадеев Артем Викторович* – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-26, e-mail: [afadeew@gmail.com](mailto:afadeew@gmail.com)

*Люзнов Дмитрий Анатольевич* – директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского института им. академика И.П. Павлова, д.б.н.; тел.: 8(812)449-15-00; e-mail: [dlioznov@yandex.ru](mailto:dlioznov@yandex.ru)



## ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ РАНЬШЕ СРОКА

А.А. Рулева<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1,2</sup>

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

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

### Vaccination of premature newborns

A.A. Ruleva<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1,2</sup>

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

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

### Резюме

Недоношенные дети наиболее уязвимы в отношении тяжёлого течения инфекционных заболеваний. Своевременность вакцинации в этой группе детей крайне важна. Однако исторически охват прививками детей, рожденных раньше срока, значительно снижен по причине необоснованных медицинских отводов. Это связано со страхом развития поствакцинальных осложнений и мнением, что иммунный ответ на вакцины у недоношенных снижен. Кроме того, в нашей стране отсутствуют утвержденные федеральные клинические рекомендации по вакцинации недоношенных детей, что определяет отсутствие единого подхода у врачей и порождает сомнения у родителей.

В статье представлен обзор российских и зарубежных литературных данных, освещающих состояние проблемы своевременности и полноты охвата вакцинацией недоношенных детей; особенности иммунитета ребенка, рожденного раньше срока, и возможность адекватного ответа на вакцинные антигены при различных степенях недоношенности. Согласно перечню Национального календаря прививок, приводятся научно-практические данные по безопасности и эффективности зарегистрированных в России вакцин, преимущества соблюдения утвержденных схем и положительные неспецифические эффекты отдельных вакцин. Представлены данные по специфической профилактике респираторно-синцициальной вирусной инфекции. Показано, что состояния, которые могут развиваться после прививки и характерны для недоношенности, не имеют прямой связи с вакциной и что организм недоношенного ребенка способен выработать достаточный иммунный ответ. Соответственно, дети, рожденные раньше срока, должны иммунизироваться в соответствии с паспортным возрастом при стабилизации состояния ребенка и адекватной прибавке веса.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, вакцинация, безопасность, эффективность, иммунитет, поликомпонентные вакцины.

### Abstract

Premature newborns are most vulnerable to the severe infectious diseases. The timeliness of vaccination in this group of children is extremely important. Historically, however, vaccination coverage for premature newborns has been significantly reduced due to unjustified contraindications. This is due to the fear of developing post-vaccination complications and the opinion that the immune response to vaccines in preterm newborns is reduced. In addition, in our country, there are no approved federal clinical guidelines for the vaccination of premature newborns, which determines the lack of a unified approach among medical workers and raises doubts among parents.

The article presents a review of Russian and foreign literature data, highlighting the state of the problem of timeliness and completeness of vaccination coverage of premature newborns. Features of the immunity of a child born prematurely and the possibility of an adequate response to vaccine antigens in various degrees of prematurity. According to the list of the National Immunization Schedule, scientific and practical data on the safety and efficacy of vaccines registered in Russia, the benefits of complying with approved schedule and the positive non-specific effects of individual vaccines are given. Data on the specific prevention of RS-virus infection are presented. It has been shown that conditions that can develop after vaccination and are characteristic of prematurity are not directly related to the vaccine and that premature newborns is able to develop a sufficient immune response. Accordingly, children born prematurely should be immunized in accordance with the passport age with the stabilization of the child's condition and adequate weight gain.

**Key words:** premature newborns, vaccination, safety, efficacy, immunity, multicomponent vaccines.



## Введение

Преждевременные роды и рождение детей с низкой массой тела (НМТ) являются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и служат лидирующей причиной неонатальной смертности [1]. По оценкам ВОЗ [2], в 2020 г. около 13,4 млн детей родились недоношенными, при этом почти 1 млн умерли от осложнений досрочных родов. Из 10 рожденных детей 1 ребенок является недоношенным, а каждые 40 с 1 из них умирает. Несмотря на все глобальные усилия, эти показатели практически не менялись за последнее десятилетие.

Жизнь и развитие недоношенного ребёнка сопряжены с высокой восприимчивостью к инфекциям, особенно к инвазивным микробам, таким как пневмококк и гемофильная палочка типа b. Предполагается, что повышенный риск инфекции положительно коррелирует со степенью недоношенности и массой тела [3]. Так, доля пневмококковой инфекции в структуре неонатального сепсиса достигает 11%. Относительный риск инфекции, связанной с *Haemophilus influenzae type b*, для недоношенных детей оценивается в 1,5 [4]. Также новорожденные с низкой массой тела подвергаются большему риску, как по заболеваемости, так и по тяжести течения коклюша, по сравнению с младенцами с нормальным весом [5, 6]. Частота госпитализаций и осложнений при ротавирусном гастроэнтерите снова выше в группе детей, рожденных раньше срока. Респираторно-синцитиальная (РС) вирусная инфекция, протекающая на фоне бронхолегочной дисплазии, является главной причиной их госпитализации [7].

Вакцинация недоношенных и маловесных детей представляет определенные трудности. Несмотря на то, что дети этой категории особенно нуждаются в проведении иммунизации, предстоящую вакцинацию необоснованно откладывают, что в дальнейшем снижает темпы и охват прививками. Отсутствие четких рекомендаций по вакцинации от медицинских работников в конечном итоге определяет решение родителей или опекунов ребенка об отказе от прививок. По результатам исследования вакцинального статуса недоношенных, больше половины детей были не полностью вакцинированы в 19 месяцев, а одна треть исследуемых не смогла наверстать возрастной график к 36-му месяцу [8]. По данным публикаций, установлена зависимость между гестационным возрастом ребенка при рождении и частотой в переборах иммунизации [9].

В этой связи актуальным является обзор имеющихся данных по безопасности и эффективности иммунизации недоношенных и маловесных детей как основе для формирования правильных подхо-

дов к иммунизации этой категории детей у врачей не только неонатологов и педиатров, но и врачей узких специальностей, которые непосредственно участвуют в сопровождении недоношенного ребенка не один год жизни.

## Особенности иммунной системы недоношенных и маловесных детей

Выделяют ряд факторов, повышающих восприимчивость детей, рожденных раньше срока, к тяжелому течению инфекционных заболеваний. Прежде всего, в результате сокращения длительности гестации недоношенный ребенок рождается с иммунной системой, отличающейся от таковой у доношенного ребенка. Для новорожденных важное значение имеет первая линия защиты (физический барьер), а затем врожденный иммунный ответ. При рождении оба механизма иммунной защиты недоношенных являются незрелыми. Так, клетки врожденного иммунитета (гранулоциты, моноциты, дендритные клетки) у недоношенных детей представлены в меньшем количестве. Особенность нейтрофилов в этом случае заключается в ослаблении процессов адгезии и диапедеза и снижении фагоцитирующей активности, которую ряд авторов связывают с недостаточной опсонизацией антигенов вследствие дефицита компонентов комплимента. Макрофаги и дендритные клетки, выполняющие функцию презентации антигенов, характеризуются более низкой секрецией интерлейкинов, что влияет на активацию и дальнейшую дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. [10]. Кортикостероиды, применяемые для стабилизации состояния недоношенного при выхаживании, также могут подавлять активность различных клеточных популяций.

Одним из компонентов адаптации иммунной системы новорожденных к новым условиям среды является естественное вскармливание. Материнское молоко служит источником лейкоцитов, Т- и В-клеток, компонентов комплимента и иммуноглобулинов, что помогает организму ребенка противостоять антигенам [11]. Изучение вопроса о вскармливании недоношенных детей в период с 2013 по 2017 г. показало, что в основном дети получали искусственное и смешанное вскармливание, лишь 20% — материнское молоко [12].

Важным обстоятельством является тот факт, что материнские IgG-антитела активно передаются плоду начиная с 17-й недели гестации и достигают пика к 32-й неделе. При рождении раньше срока уровень трансплацентарно переданных антител ниже, это доказывает важность своевременной вакцинации для недоношенных, но, с другой стороны, снижает тормозящее нейтрализующее влияние материнских антител на некоторые вакцинные антигены [11].



Недоношенные дети подвергаются ряду инвазивных процедур (искусственная вентиляция, катетеризация, зондовое кормление), что в разы увеличивает риск заражения полирезистентной флорой, которая является причиной раннего и позднего неонатального сепсиса.

Однако несмотря на то, что иммунная система недоношенных функционально уступает таковой у доношенных, многочисленные исследования показали, что в большинстве случаев эти дети, независимо от массы тела при рождении, должны быть вакцинированы в том же хронологическом возрасте, по той же схеме и с такими же мерами предосторожности, как и доношенные новорожденные. Масса тела при рождении и размер не являются определяющими факторами при принятии решения о вакцинации клинически стабильного недоношенного ребенка, за исключением вакцинации против гепатита В. Следует использовать полную рекомендуемую дозу каждой вакцины.

### **Вакцинация против туберкулёза**

Вакцина БЦЖ была впервые введена людям в 1921 г. и остается единственной широко используемой вакциной против туберкулеза. Для иммунизации в России доступно 2 типа вакцин: БЦЖ и БЦЖ-М (с уменьшенным количеством антигена). Согласно Национальному календарю профилактических прививок, БЦЖ-М (БЦЖ) вводится на 4–5-й день после рождения, а ревакцинация БЦЖ осуществляется в 6–7 лет.

Результаты исследований демонстрируют высокую иммуногенность и безопасность вакцинации недоношенных детей. Так, среди младенцев, родившихся на 31–33-й неделе гестации, у 98,3% привитых сформировался иммунитет к туберкулезу (по данным пробы Манту, уровню IFN- $\gamma$  и наличию рубчика) [13]. Вакцина снижает риск заболевания туберкулеза до 83% и обеспечивает защиту не менее 10 лет. Важно, что в группе недоношенных детей уровень чувствительности к туберкулину не зависел от срока гестации и веса детей при рождении [14].

Существуют данные о неспецифических иммунологических эффектах данной вакцины. По результатам исследований дети, вакцинированные БЦЖ, при дальнейшей вакцинации против пневмококка, гепатита В и гемофильной инфекции типа b имеют более высокий титр антител к этим антигенам [15]. У недоношенных младенцев одновременное введение вакцин БЦЖ и против гепатита В способствовало продуцированию нескольких цитокинов, включая фактор созревания цитотоксических лимфоцитов (интерлейкин 12 – IL12 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор GMKSF). Значимыми являются результаты наблюдений, в которых по-

казано снижение частоты госпитализации по поводу респираторных инфекций, сепсиса, а также смертности у детей, иммунизированных БЦЖ при рождении, за счет протективного гетерологического эффекта [16,17].

Ограничением к введению вакцины БЦЖ-М является вес менее 2000 г, что в большей степени связано с тонкостью кожи и невозможностью осуществить внутривоковое введение.

### **Вакцинация против гепатита В**

Вакцина против гепатита В считается единственной имеющей ограничения при применении у преждевременно рожденных детей, связанные с меньшей иммуногенностью при низкой и экстремально низкой массе тела при вакцинации в возрасте до 1 месяца. Показано, что введение рекомбинантной вакцины против гепатита В недоношенным детям с весом менее 1800 г отличается меньшей иммуногенностью, чем у доношенных младенцев с нормальной массой тела [18, 19]. Мета-анализ, состоящий из 27 исследований, показал, что недоношенные и маловесные дети в 1,36 раза чаще демонстрировали низкий иммунный ответ на введение вакцины против гепатита В в сравнении с доношенными детьми, однако при весе ребенка более 2500 г статистических различий обнаружено не было [20]. Тем не менее, при достижении возраста 1 месяц различий в нарастании титров антител в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста обнаружено не было [21, 22]. Недоношенные младенцы, которые были иммунизированы шестивалентной вакциной против DTPa-HBV-IPV/Hib в 2, 4 и 6 месяцев, показали хороший иммунный ответ на все антигены, в том числе рекомбинантный HbsAg [23].

В настоящее время в России иммунизация против гепатита В осуществляется по схеме 0–1–6 месяцев. Предусмотрен и другой вариант для детей из группы повышенного риска заболевания вирусным гепатитом В: рожденных от матерей-носителей HBsAg; больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности; не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В; употребляющих наркотические или психотропные вещества; проживающих в семьях с носителем HBsAg или больным любой формой гепатита В) иммунизация осуществляется по схеме 0–1–2–12 мес. Это относится и к недоношенным детям. Младенцы с массой тела менее 2000 г, рожденные от HBsAg-негативных матерей, должны получить первую дозу серии вакцин против гепатита В в хронологическом возрасте 1 месяц или при выписке из больницы, если выписка из больницы происходит, когда ребенку меньше 1 месяца. Недоношенные дети с низкой массой тела при рождении, рожденные

от HBsAg-положительных матерей, должны получать иммунопрофилактику с помощью вакцины против гепатита В в течение 12 ч после рождения и далее еще 3 раза (рис.). Детям, рожденным женщинами с неизвестным HBsAg-статусом, вакцинация против гепатита В рекомендуется в течение 12 ч после рождения, независимо от массы тела при рождении. В дополнение к вакцинам против гепатита В для младенцев, чьи матери являются положительными или неизвестными по HBsAg, рекомендуется одновременно с вакцинацией введение иммуноглобулина против гепатита В (HBIG). Если мать положительна по HBsAg, HBIG необходимо ввести в течение 12 ч после рождения. Если статус матери по HBsAg неизвестен, медицинские работники должны сначала попытаться определить статус матери. Несмотря на это, если ребенок недоношенный или имеет низкую массу тела при рождении, HBIG необходимо ввести в течение 12 ч после рождения.

#### Вакцинация против пневмококковой инфекции

Вакцинопрофилактика недоношенных детей против *Streptococcus pneumoniae* имеет первостепенное значение, так как коэффициент риска развития инвазивных форм пневмококковой инфекции для маловесных младенцев составляет 2,6 [24]. При сравнении иммунного ответа недоношенных и доношенных младенцев на введение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины установлено, что иммунный ответ у недоношенных младенцев был несколько ниже у глубоко недоношенных на отдельные серотипы после первичной дозы вакцины (на серотипы 4, 6В, 18С, 23F от 45,8% до 75,1%). При введении ревакцинирующей дозы у 97% детей концентрация антител была достаточна ко всем серотипам [24]. Клиническая эффективность вакцинации достигает 100% у недоношенных детей и детей с низкой массой тела в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, связанных с включенными в состав вакцины серотипами. Наблюдения подтверждают, что схе-

ма вакцинации 3 + 1 обеспечит достаточной защитой от инвазивных пневмококковой инфекции у недоношенных детей [24]. При изучении иммуногенности 10-валентной конъюгированной вакцины после серии первичной вакцинации концентрация IgG составляла более 0,2 мкг/мл для каждого из серотипов у 92,7% младенцев с различной степенью недоношенности, а после бустерной дозы этот показатель увеличился до 97,6% [26]. Таким образом, иммунизация недоношенных поливалентными конъюгированными вакцинами против *Streptococcus pneumoniae* по схеме 3 + 1 эффективна. По российским клиническим рекомендациям: рекомендуемая схема иммунизации 3 + 1 (3 дозы в серии первичной вакцинации, начиная с возраста 6 недель, с интервалом между введениями не менее 1 месяца и 1 ревакцинация в возрасте 12–15 месяцев). Для вакцины ПКВ10 срок гестации не менее 27 недель. Для вакцины ПКВ13 рекомендована вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (<27 недель гестации) в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч.

#### Вакцинация против ротавирусной инфекции

По сравнению с доношенными младенцами недоношенные дети более подвержены тяжелому течению ротавирусной инфекции из-за неполного трансплацентраного переноса материнских антител и ограниченных возможностей грудного вскармливания после рождения. Исследования доказывают, что низкий вес при рождении (< 2500 г) значительно увеличивает риск госпитализации по поводу ротавирусной инфекции в течение первых месяцев жизни. Исследователи также смогли продемонстрировать 100% снижение числа госпитализаций и посещений неотложной помощи и 73% снижение ротавирусного гастроэнтерита любой степени тяжести в течение 2 лет после иммунизации против ротавируса [27].

В России доступны 2 пятивалентные живые вакцины (Ротатек и Рота-V-Эйд), которые применяются в возрасте от 6 до 32 недель трёхкратно с интервалом 4–10 недель. Обе могут использо-

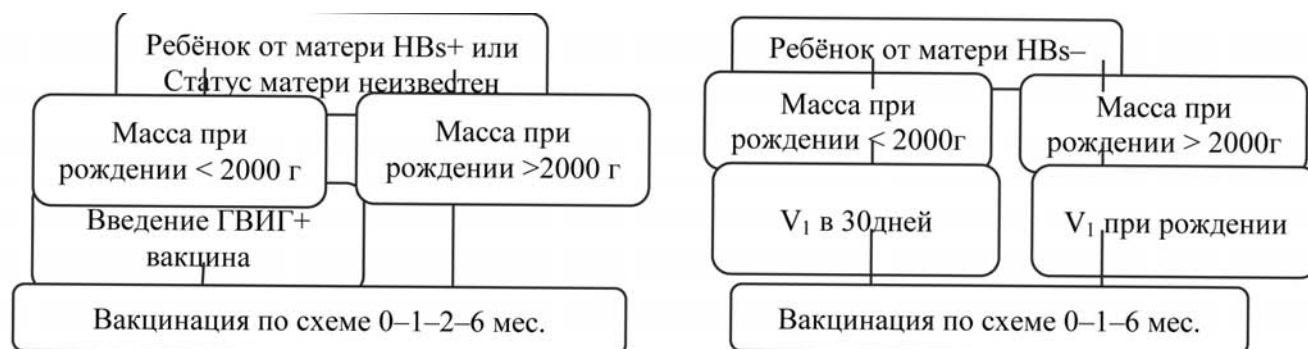


Рис. Тактика вакцинации против гепатита В недоношенных новорожденных в зависимости от HBs-статуса матери

ваться у недоношенных детей. При этом гестационный возраст при рождении должен быть не менее 25 недель. Первую дозу вакцины Ротатек вводят не позднее чем до 12 недель жизни, а третью не позднее 32-й недели жизни, для вакцины Рота-V-Эйд таких указаний нет, вакцинация возможна весь период времени с 6 до 32 недель.

#### **Вакцинация комбинированными вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной инфекции типа b, полиомиелита, вирусного гепатита В**

Комбинированные вакцины, объединяющие 5 и более вакцинных антигенов в один препарат, имеют ряд преимуществ: меньшее количество болезненных инъекций, возможность осуществлять догоняющую иммунизацию в более короткие сроки, снижение посещений медицинского учреждения. Ряд наблюдений, проведенных в последние годы, свидетельствуют о том, что в отношении большинства антигенов иммуногенность поливалентных вакцин у недоношенных детей аналогична таковой у доношенных новорожденных. В одном из исследований поствакцинальный ответ сравнивали у 94 недоношенных детей (24–36 недель гестации) и 92 доношенных новорожденных. Каждый ребенок получил 3 дозы шестивалентной вакцины АКДС-ГепВ-ИПВ-Ниб в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. У всех исследуемых обнаруживались достаточные уровни антител для защиты от перечисленных инфекций.

Vazquez et al. [28] продемонстрировали, что от 92,4 до 100% недоношенных детей, рожденных между 24-й и 36-й неделями гестации и с массой тела при рождении менее 2000 г, имеют достаточно высокий уровень антител, обеспечивающий защиту от всех антигенов, содержащихся в шестивалентной вакцине [29]. Опыт индийских ученых применения пятивалентной вакцины среди недоношенных детей показал, что независимо от гестационного возраста у всех младенцев развился адекватный гуморальный ответ против столбняка и дифтерии, а показатели для гемофильной инфекции типа b и вирусного гепатита В были достаточными, но более низкими в сравнении с доношенными детьми [30]. Таким образом, применение поливалентных вакцин у недоношенных детей эффективно и сопровождается формированием иммунитета.

#### **Вакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи**

Материнские антитела, полученные трансплacentарно, обеспечивают первичную защиту от кори в течение первых нескольких месяцев жизни. Большинство женщин детородного возраста в настоящее время вакцинированы и передают

меньше антител, чем матери с естественным иммунитетом, что обеспечивает более короткую защиту их потомству. Недавнее исследование показало, что антитела к кори отсутствовали при рождении у 62% недоношенных детей по сравнению с 29% доношенных детей [31]. В другом исследовании большинство недоношенных детей со сроком гестации менее 28 недель потеряли материнские антитела к 3-месячному возрасту [32]. Результатом такой ранней потери материнских антител является высокая восприимчивость к кори в течение первого года жизни. Поэтому некоторые авторы предлагают начинать иммунизацию против кори в более раннем возрасте для недоношенных детей или для детей в период эпидемического неблагополучия системы [33]. Чтобы избежать введения дополнительной дозы, особенно при низком ответе на эпидемический паротит до 1 года, многочисленные крупные консультативные советы предлагают начать вакцинацию тривакциной корь – паротит – краснуха в возрасте 12 месяцев или использовать до 1 года моновалентную коревую вакцину. На данный момент нет опубликованных исследований, оценивающих реакцию недоношенных детей на раннюю иммунизацию MMR, и она не рекомендуется детям грудного возраста при отсутствии вспышки.

#### **Пассивная иммунопрофилактика против респираторно-синцитиального вируса**

Дети, рожденные до 35 недель гестации включительно, в том числе с бронхо-лёгочной дисплазией, дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, требующего госпитализации, назначения дополнительной оксигенации, проведения искусственной вентиляции легких. В настоящее время в качестве пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции активно применяется паливазумаб – гуманизированное моноклональное антитело, воздействующее на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Ежемесячное введение паливазумаба в течение сезона RSV продемонстрировало снижение госпитализаций, связанных с RSV, на 55%, но значимых различий в отношении продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и вентиляции легких или смертности зарегистрировано не было [34]. Тем не менее, для стойкого протективного эффекта в отношении РСВ необходимо провести 5 ежемесячных инъекций, что значительно ограничивает широкое применение в связи с экономической составляющей. Позже был представлен более перспективный препарат – нирсвимаб – рекомбинантное каппа-моноклональное антитело G1 иммуноглобулина человека, которое обладает большей нейтрализующей

активностью в сравнении с паливазумабом. Одна доза препарата позволила снизить заболеваемость РСВ-инфекцией среди недоношенных детей на 70,1%, а частоту госпитализаций по поводу данной инфекции на 78,7% [35]. Перспективным является изучение пассивной иммунизации против ротавирусной инфекции у беременных женщин.

### **Безопасность вакцинопрофилактики у недоношенных детей**

Частота и степень выраженности поствакцинальных событий, по данным многочисленных клинических исследований, схожи у недоношенных и доношенных детей [1].

По данным систематического обзора и мета-анализа, вакцинация недоношенных и маловесных детей вакциной БЦЖ в первую неделю после рождения имеет удовлетворительный профиль безопасности и реактогенности при сравнении с отсроченной вакцинацией. Негнойная лимфаденопатия была единственным осложнением, которое наблюдалось у 3,4% пациентов и у <1% в РКИ из Гвинеи-Бисау, а из нежелательных явлений зарегистрирована лимфаденопатия лишь у 3,4% младенцев [17].

По оценке ВОЗ, тяжелые местные реакции возникают в 1/1 000 – 10 000 доз, в то время как тяжелые системные явления очень редки (1/230 000 – 640 000 доз)

Особенностью течения поствакцинального периода у недоношенных детей являются эпизоды апноэ, брадикардии или десатурации в первые 48–72 ч после прививки, особенно после первой иммунизации: АаКДС (22%); ПКВ7(12%), Хиб (11%), ИПВ (1%). Данные эпизоды неспецифичны и носят доброкачественный характер: купируются самостоятельно, не влияют на общее клиническое состояние ребенка и динамику его реконвалесценции, однако требуют динамического наблюдения [36]. Не все эпизоды имели связь с вакцинацией (данные сравнительных исследований показывают ~ одинаковую частоту приступов апноэ, брадикардии с детьми, не получавшими вакцинацию). Наблюдения в поствакцинальном периоде за недоношенными детьми после иммунизации шестивалентной вакциной показали, что среди 93 недоношенных у 2 детей (>28 недель) были эпизоды апноэ, начавшиеся в течение 24 ч после иммунизации. У 13 детей (42%) наблюдалось возобновление или усиление брадикардии и эпизодов десатурации через 72 ч после прививки. Авторы отметили, что данные 13 младенцев были в возрасте >28 недель и имели массу тела при рождении ≤1000 г [24]. В ретроспективном исследовании с участием 53 младенцев апноэ или брадикардия наблюдались у 13% после иммунизации пяти- или шестивалентными вакцинами [37]. Что касается повторных

случаев кардиореспираторных эпизодов (КРЭ), была отмечена несколько большая частота при повторной иммунизации [38].

Среди факторов, связанных с повышенной вероятностью появления случаев апноэ или брадикардии после иммунизации, необходимо отметить: наиболее низкий гестационный возраст и массу тела при рождении, эпизоды апноэ до иммунизации, более длительное использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) и кардиореспираторные эпизоды в анамнезе [39].

При наличии высокого риска развития эпизода апноэ или брадикардии в поствакцинальном периоде рекомендуется планировать вакцинацию в условиях стационара с контролем частоты сердечных сокращений и показателей сатурации в первые 48–72 ч после прививки, а в случае развития кардиореспираторных симптомов продлить наблюдение после второй иммунизации [38].

Нежелательные явления (НЯ) редкие. Не было обнаружено различий в вакцинации вакциной и плацебо в отношении НЯ (включая редкий случай инвагинации; 1 – 2/100 000). Имеются данные о вирусовыделении вакцинных штаммов после иммунизации, однако вакцинные штаммы не вызывают серьезных случаев и внутрибольничных инфекций. Ни одно из испытаний не выявило повышенного риска инвагинации у реципиентов вакцины по сравнению с реципиентами плацебо, и патогенные механизмы, участвующие в инвагинации кишечника после вакцинации против ротавируса, остаются плохо изученными. Кокрановский обзор ротавирусных вакцин, прошедших преквалификацию ВОЗ, показал, что в РКИ для каждой вакцины не было отмечено повышения риска инвагинации после любой вакцины [40].

Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ; ПКВ-7, ПКВ10 и ПКВ-13) хорошо переносятся недоношенными детьми, для ПКВ10 и ПКВ7 серьезных НЯ, связанных с вакцинами, не зарегистрировано.

Что касается предостережений, то, по рекомендации ВОЗ, ребенок в возрасте не менее 6 недель, находящемуся в стационаре с момента рождения, желательнее отложить введение ротавирусной вакцины до момента выписки [41]. Если младенца вакцинируют ротавирусной вакциной, в то время как он все еще нуждается в уходе в отделении интенсивной терапии или дошкольном учреждении, существует по крайней мере теоретический риск передачи вакцинного вируса младенцам в том же отделении, которые остро больны, и недоношенным детям, не достигшим возрастного возраста. Подходит для вакцинации. Серию ротавирусной вакцины не следует начинать детям в возрасте ≥15 недель, 0 дней. Однако данных о внутриболь-



ничном инфицировании вакцинным ротавирусом не зафиксировано.

Помимо иммунизации детей, существуют стратегии по вакцинации беременных женщин и ближайших родственников. В Великобритании программа по вакцинации беременных женщин против коклюша была введена еще в 2012 г. По итогам данной программы заболеваемость коклюшем у младенцев в возрасте до 3 месяцев снизилась в целом с 234 на 100 000 в 2012 г. до 52 на 100 000 в 2019 г., что демонстрирует очевидную эффективность вакцинации [42]. При этом не было никаких доказательств повышенного риска мертворождений в течение 14 дней сразу после вакцинации или позже во время беременности. В 2013 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в Соединенных Штатах рекомендовал беременным женщинам вакцинироваться от столбняка, дифтерии и коклюша (Tdap) при каждой беременности в сроки с 27-й по 36-ю неделю беременности [42]. Кроме того, с 2005 г. ВОЗ рекомендует иммунизацию матерей инактивированной вакциной против гриппа. Результаты рандомизированного исследования подтвердили значительную клиническую эффективность вакцинации беременных против гриппа, снизив на 63% лабораторно подтвержденные случаи гриппа у младенцев в возрасте до 6 месяцев и на 29% и 36% показатели острых респираторных заболеваний у младенцев и матерей соответственно [43]. Стратегия кокон-иммунизации (вакцинация членов семьи и близких контактов) может предотвратить развитие инфекции у младенцев, так как нередко источником инфекции для детей первого года жизни служат близкие родственники.

Иммунизация является единственным научно обоснованным инструментом защиты от повышенного риска заражения, в том числе для младенцев, родившихся раньше срока. Масса тела и рост не являются определяющими факторами для принятия решения о вакцинации, за исключением прививки против гепатита В. Недоношенные дети должны быть иммунизированы в том же хронологическом возрасте, что и дети с нормальной массой тела при рождении. Значительные задержки в вакцинации объясняются опасениями по поводу повышения частоты апноэ-брадикардии после иммунизации. Однако данные свидетельствуют о том, что новорожденные, в том числе недоношенные дети, переносят большинство детских вакцин без серьезных осложнений. При этом некоторые живые аттенуированные вакцины, такие как БЦЖ, обладают не только антиген-специфическими, но также «нецелевыми» эффектами, которые все чаще признаются и должны учитываться при принятии решения об иммунизации.

## Литература

1. Fortmann M.I., Dirks J., Goedicke-Fritz S., et al. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches. *Semin Immunopathol.* 2022; 44(6): 767-784. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-022-00957>
2. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade>
3. World Health Organization. WHA global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. [https://media.tghn.org/articles/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.5\\_eng.pdf](https://media.tghn.org/articles/WHO_NMH_NHD_14.5_eng.pdf)
4. Харит С.М. Недоношенные дети: безопасность вакцинации и специфический иммунный ответ / С.М. Харит [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 14, № 4 (83). — С. 61–66.
5. Langkamp D.L., Davis J.P. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr.* 1996; 128 (5):654-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)80131-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(96)80131-4)
6. Marshall H., Clarke M., Rasiah K., et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(4): 339-45. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000577>
7. Anderson J., Anh Ha Do L., Wurzel D. et al. Severe respiratory syncytial virus disease in preterm infants: a case of innate immaturity. *Thorax* 2021; 76: 942-950 <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216291>
8. Sisson H. Gardiner E., Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature. *J Clin Nurs.* 2017; 26(23-24): 4094-4104. <http://dx.doi.org/10.1111/jocn.13916>
9. Bonhoeffer J., Siegrist C.A., Heath P.T. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006; 91(11): 929e35. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.086306>
10. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103(4): 391-394. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313595>
11. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013; 60(1): 49-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
12. Сафина, А.И. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными: по данным городского центра катамнеза г. Казани / А.И. Сафина [и др.] // Рос вестн перинатол и педиатр. — 2018. — № 63:(5). — С. 192–196. — <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-192-196>
13. Saroha M., Faridi M.M., Batra P., et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(12): 2864-71 <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1074361>
14. Negrete-Esqueda, L., & Vargas-Origel, A. (2007). Response to Bacillus Calmette-Guérin Vaccine in Full-Term and Preterm Infants. *American Journal of Perinatology.* 24 (3), 183–189 <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970080>
15. Berkley J.A. Safety and Immunogenicity of Early Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in Infants Who Are Preterm and/or Have Low Birth Weights: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(1): 75-85 <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4038>
16. Scheid A., Borriello F., Pietrasanta C., et al. Adjuvant Effect of Bacille Calmette-Guérin on Hepatitis B Vaccine Immunogenicity in the Preterm and Term Newborn. *Front Immunol.* 2018; 9: 29. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00029>
17. Aaby P., Roth A., Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial

nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011; 204: 245 <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir240>

18. Freitas da Motta M.S., Mussi-Pinhata M.M., Jorge S.M., et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine*. 2002; 20(11-12): 1557-1562. [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00493](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00493)

19. Fan W., Zhang M., Zhu Y.M., et al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2020; 59(2): 278-287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009>

20. Fan W., Zhang M., Zhu Y., et al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2020; 59 (5): 278-287 [doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009)

21. Belloni C., Chirico G., Pistorio A., et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998; 87(3): 336-8 <http://dx.doi.org/10.1080/08035259850157426>. PMID: 9560044

22. Lei D., Miller T., Carr, J. Buttery, J. et al. Timing of the First Dose of the Hepatitis B Vaccine in Preterm Infants. *Vaccines* 2022; (10): 1656. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101656>

23. Omeñaca F., Garcia-Sicilia J., García-Corbeira P., et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 116(6): 1292-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2336>

24. Martín-Torres F., Czajka H., Center K.J., et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015; 135(4): 876-86. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2941>

25. Martín-Torres F., Wysocki J., Center K.J., et al. Circulating Antibody 1 and 2 Years After Vaccination With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared With Term Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (3): 326-332. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001428>

26. Shinefield H., Black S., Ray P., et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21(3):p 182-186 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200203000-00003>

27. Dennehy P.H. Cortese M.M., Bégué, R.E., et al. A Case-Control Study to Determine Risk Factors for Hospitalization for Rotavirus Gastroenteritis in U.S. Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25(12): 1123-1131 <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000243777.01375.5b>

28. Vazquez L., Garcia F., Ruttimann R., et al. Immunogenicity and reactogenicity of DIPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (9): 1243-1249 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00884.x>

29. Kulkarni-Munje A., Malshe N., Palkar S., et al. Immune Response of Indian Preterm Infants to Pentavalent Vaccine Varies With Component Antigens and Gestational Age. *Front Immunol*. 2021; 12: 592-731. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.592731>

30. Chiappini E., Petrolini C., Sandini E., et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev. Vaccines*. 2019; 18 (5): 523 – 545. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1604230>

31. Leineweber B., Grote V., Schaad U.B., et al. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicellazoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 361-363 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200404000-00019>

32. Leuridan E., Hens N., Hutse V., et al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*. 2010; 340: 1626; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1626>

33. Pinquier D., Gagneur A., Aubert M., et al. Distribution of serum measles-neutralizing antibodies according to age in women of childbearing age in France in 2005-2006: impact of routine immunization. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 749-50; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31806211aa>

34. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T. Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020; 383(5): 415-425 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>

35. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102(3 Pt 1): 531-537

36. Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V., et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardio-respiratory events. *J Pediatr*. 2004; 145: 58 – 66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.006>

37. Bohnhorst B., Weidlich C., Peter C., et al. Cardiorespiratory Events Following the Second Routine Immunization in Preterm Infants: Risk Assessment and Monitoring Recommendations. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(8): 909. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9080909>. PMID: 34452034

38. Флоринская, Е.Б. Вакцинация недоношенных детей / Е.Б. Флоринская, Е.С. Кешишян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – № 66 (6). – С. 6 – 16. – <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16>

39. Sebghati M., Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76: 53-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007>

40. WHO prequalified vaccines. ROTASIIL Liquid. Geneva: World Health Organization <https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-liquid>, accessed June 2021)

41. United Nations Children's Fund and World Health Organization. Low Birthweight: country, regional and global estimates. New York (USA): UNICEF; 2004. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43184/9280638327.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

42. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR*. 2013; 62 (07): 131-135.

43. Maltezou HC, Rodolakis A. Vaccination of pregnant women against influenza: what is the optimal timing? *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(8): 2723-2727. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1889934>

## References

1. Fortmann M.I., Dirks J., Goedicke-Fritz S., et al. Immunization of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches. *Semin Immunopathol*. 2022; 44(6): 767-784. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-022-00957>

2. World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/09-05-2023-152-million-babies-born-preterm-in-the-last-decade>

3. World Health Organization . WHA global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. [https://media.tghn.org/articles/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.5\\_eng.pdf](https://media.tghn.org/articles/WHO_NMH_NHD_14.5_eng.pdf)
4. Harit S.M., Kaplina S.P., Ruleva A.A. i dr. Nedonoshenye deti: bezopasnost' vakcinacii i specificheskij immunnyj otvet. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2015; 14, № 4 (83): S. 61-66
5. Langkamp D.L., Davis J.P. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr*. 1996; 128 (5):654-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)80131-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(96)80131-4)
6. Marshall H., Clarke M., Rasiah K., at al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(4): 339-45. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000577>
7. Anderson J., Anh Ha Do L., Wurzel D. et al. Severe respiratory syncytial virus disease in preterm infants: a case of innate immaturity. *Thorax* 2021; 76: 942-950 <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216291>
8. Sisson H. Gardiner E., Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: An integrative review of the literature. *J Clin Nurs*. 2017; 26(23-24): 4094-4104. <http://dx.doi.org/10.1111/jocn.13916>
9. Bonhoeffer J., Siegrist C.A., Heath P.T. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006; 91(11): 929e35. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.086306>
10. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(4): 391-394. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313595>
11. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013; 60(1): 49-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
12. Safina A.I., Voljanjuk E.V., Potapova M.V. i dr. Sos-tojanie zdorov'ja detei, rodovshihjsja nedonoshennymi: po dannym gorodskogo centra katamneza g. Kazani. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2018; 63(5): 192 – 196. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-192-196>
13. Saroha M., Faridi M.M., Batra P., at al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31-33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(12): 2864-71 <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1074361>
14. Negrete-Esqueda, L., & Vargas-Origel, A. (2007). Response to Bacillus Calmette-Guérin Vaccine in Full-Term and Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*. 24 (3), 183 – 189 <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970080>
15. Berkley J.A. Safety and Immunogenicity of Early Bacillus Calmette-Guérin Vaccination in Infants. Who Are Preterm and/or Have Low Birth Weights: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(1): 75-85 <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4038>
16. Scheid A., Borriello F., Pietrasanta C., at al. Adjuvant Effect of Bacille Calmette-Guérin on Hepatitis B Vaccine Immunogenicity in the Preterm and Term Newborn. *Front Immunol*. 2018; 9: 29. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00029>
17. Aaby P., Roth A., Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis* 2011; 204: 245 <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir240>
18. Freitas da Motta M.S., Mussi-Pinhata M.M., Jorge S.M., at al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm and full term infants vaccinated within the first week of life. *Vaccine*. 2002; 20(11-12): 1557-1562. [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00493](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00493)
19. Fan W., Zhang M., Zhu Y.M., at al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2020; 59(2): 278-287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009>
20. Fan W., Zhang M., Zhu Y., at al. Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2020; 59 (5): 278-287 [doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2020.03.009)
21. Belloni C., Chirico G., Pistorio A., at al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998; 87(3): 336-8 <http://dx.doi.org/10.1080/08035259850157426>. PMID: 9560044
22. Lei D., Miller T., Carr, J. Buttery, J. at al. Timing of the First Dose of the Hepatitis B Vaccine in Preterm Infants. *Vaccines/2022*; (10): 1656. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101656>
23. Omeñaca F., Garcia-Sicilia J., García-Corbeira P., at al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 116(6): 1292-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2336>
24. Martínón-Torres F., Czajka H., Center K.J., at al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics*. 2015; 135(4): 876-86. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2941>
25. Martínón-Torres F., Wysocki J., Center K.J., at al. Circulating Antibody 1 and 2 Years After Vaccination With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared With Term Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (3): 326-332. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001428>
26. Shinefield H., Black S., Ray P., at al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21(3):p 182-186 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200203000-00003>
27. Dennehy P.H. Cortese M.M., Bégué, R.E., et al. A Case-Control Study to Determine Risk Factors for Hospitalization for Rotavirus Gastroenteritis in U.S. Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25(12): 1123-1131 <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000243777.01375.5b>
28. Vazquez L., Garcia F., Ruttimann R., at al. Immunogenicity and reactogenicity of DIPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (9): 1243-1249 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00884.x>
29. Kulkarni-Munje A., Malshe N., Palkar S., at al. Immune Response of Indian Preterm Infants to Pentavalent Vaccine Varies With Component Antigens and Gestational Age. *Front Immunol*. 2021; 12: 592-731. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.592731>
30. Chiappini E., Petrolini C., Sandini E., et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev. Vaccines*. 2019; 18 (5): 523 – 545. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1604230>
31. Leineweber B., Grote V., Schaad U.B., at al. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicellazoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 361-363 <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200404000-00019>
32. Leuridan E., Hens N., Hutse V., at al. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ*. 2010; 340: 1626; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1626>
33. Pinquier D., Gagneur A., Aubert M., at al. Distribution of serum measles-neutralizing antibodies accord-

ing to age in women of childbearing age in France in 2005-2006: impact of routine immunization. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 749-50; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31806211aa>

34. Griffin M.P., Yuan Y., Takas T. Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020; 383(5): 415-425 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>

35. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics.* 1998; 102(3 Pt 1): 531-537

36. Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V., et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birthweight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr.* 2004; 145: 58–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.006>

37. Bohnhorst B., Weidlich C., Peter C., et al. Cardiorespiratory Events Following the Second Routine Immunization in Preterm Infants: Risk Assessment and Monitoring Recommendations. *Vaccines (Basel).* 2021; 9(8): 909. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9080909>. PMID: 34452034

38. Florinskaja E.B., Keshishjan E.S. Vakcinacija nedonoshennyh detei. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2021; 66(6): 6–16. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16>

39. Sebghati M., Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;76: 53-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007>

40. WHO prequalified vaccines. ROTASIIL Liquid. Geneva: World Health Organization <https://extranet.who.int/pqweb/content/rotasiil-liquid>, accessed June 2021)

41. United Nations Children's Fund and World Health Organization. Low Birthweight: country, regional and global estimates. New York (USA): UNICEF; 2004. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43184/9280638327.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

42. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR.* 2013; 62 (07): 131-135.

43. Maltezou HC, Rodolakis A. Vaccination of pregnant women against influenza: what is the optimal timing? *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(8): 2723-2727. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1889934>

---

*Авторский коллектив:*

*Рулева Анна Александровна* – научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-57-59, e-mail: ruleanna@yandex.ru3

*Харит Сусанна Михайловна* – руководитель 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) 234-57-59, e-mail: kharit-s@mail.ru





## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

К.Э. Попруга, В.В. Макаров

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья, Москва, Россия

**Modern approaches to the immunotherapy of *Clostridioides difficile***

K.E. Popruga, V.V. Makarov

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

### Резюме

*Clostridioides difficile* является основной причиной диареи и псевдомембранозного колита, ассоциированных с терапией антибиотиками. Гипервирулентные штаммы *C. difficile*, такие как риботип 027, характеризуются высоким уровнем смертности. Рецидивирующая инфекция *C. difficile* крайне трудно поддается лечению. Симптомы заболевания провоцируют 2 токсина, TcdA и TcdB. Эти токсины являются мишенями для терапевтических антител. Одобренное для профилактики рецидивирующей инфекции *C. difficile* моноклональное антитело безлотоксумаб (Zinplava ©, Merck & Co. Inc., США), специфичное к TcdB, обладает определенной эффективностью в отношении ограниченного набора штаммов *C. difficile*. Обладая меньшей по сравнению с моноклональными антителами себестоимостью, высокой аффинностью к антигену и уникальными структурно-функциональными свойствами, наноантитела являются перспективной стратегией иммунотерапии заболеваний, связанных с *C. difficile*.

**Ключевые слова:** *Clostridioides difficile*, TcdA, TcdB, иммунотерапия, моноклональные антитела, безлотоксумаб, наноантитела.

Токсигенные штаммы *Clostridioides difficile* (ранее — *Clostridium difficile* или *C. difficile*) являются ведущей причиной внутрибольничных антибиотик-ассоциированных колита и диареи во всем мире [1]. Энтероколит, вызванный токсигенными штаммами *C. difficile*, часто принимает рецидивирующую форму и характеризуется высокой летальностью. Доля летальных исходов, ассоциированных с инфекцией *C. difficile*, среди зарегистрированных случаев составляет 6—30% [2].

*C. difficile* — грамположительная анаэробная облигатная спорообразующая бактерия. Передача спор *C. difficile* осуществляется фекально-оральным и контактно-бытовым путями. Приблизительно 5% взрослых и 15—70% младенцев бессимптомно колонизированы *C. difficile* [3]. Клинические проявления инфекции *C. difficile* могут варьировать от бессимптомного носительства или легкой само-

### Abstract

*Clostridioides difficile* is a leading cause of diarrhea and pseudomembranous colitis associated with antibiotic therapy. Hypervirulent strains of *C. difficile*, such as ribotype 027, have high mortality rates. Recurrent *C. difficile* infection is extremely difficult to treat. Symptoms of the disease are caused by two toxins, TcdA and TcdB. These toxins are targets for therapeutic antibodies. The TcdB-specific monoclonal antibody bezlotoxumab (Zinplava ©, Merck & Co. Inc., USA), approved for the prevention of recurrent *C. difficile* infection, has some effectiveness against a limited set of *C. difficile* strains. Having a lower cost compared to monoclonal antibodies, high affinity for the antigen, and unique structural and functional properties, nanoantibodies are a promising strategy for the immunotherapy of diseases associated with *C. difficile*.

**Key words:** *Clostridioides difficile*, TcdA, TcdB, immunotherapy, monoclonal antibodies, bezlotoxumab, nanobodies.

купирующей диареи до псевдомембранозного колита и опасного для жизни фульминантного колита. Фульминантный колит часто влечет за собой токсический мегаколон, при котором могут развиваться перфорация стенки толстой кишки, сепсис и полиорганная недостаточность [4]. Центральную роль в развитии таких патологических явлений в кишечнике при инфекции *C. difficile* играют вырабатываемые этой бактерией токсины — А и В.

На сегодняшний день существует потребность в эффективных противотоксинных лекарственных препаратах, направленных на устранение симптомов инфекции *C. difficile*. К таким препаратам относятся терапевтические антитела, специфичные к токсинам *C. difficile*.

В данном обзоре освещены особенности патогенеза инфекции *C. difficile* и иммунотерапевтические стратегии ее лечения.

В последние годы наблюдается увеличение глобального бремени инфекции *C. difficile* [5]. С 2003 г. отмечается резкий рост числа случаев, рецидивов и летальных исходов вследствие инфекции *C. difficile*, что обусловлено возникновением в это время гипервирулентного антибиотикорезистентного штамма риботипа 027 (BI/NAP1/027) [6]. Стоит отметить, что на сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая инфицирования штаммами NAP1/BI/027 *C. difficile* в России. Первое в России крупное типирование *C. difficile* не выявило высоковирулентных патогенов риботипа 027 [12].

*C. difficile* является причиной 15% случаев всех нозокомиальных инфекций в США [7]. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, количество ежегодных случаев нозокомиальной инфекции *C. difficile* приближается к 500 000, количество смертей в год составляет 15 000 – 29 000 [8]. При этом частота инфицирования *C. difficile* в США увеличилась с 52,88 на 100 000 человек в 2012 г. до 65,93 на 100 000 человек в 2017 г., а избыточные ежегодные расходы на стационарную неотложную помощь пациентам с инфекцией *C. difficile* превышают 4,8 млрд долларов США [9].

Подобная тенденция к увеличению частоты инфицирования *C. difficile* наблюдается и в других странах, включая Россию. Несмотря на то, что в России пока не ведется централизованный учет случаев данной инфекции, периодически появляются публикации, посвященные эпидемиологическому состоянию *C. difficile* в различных медицинских учреждениях. Так, по данным исследования Филь Т.С., в 2017 г. у 6,5% пациентов Городской больницы № 26 г. Санкт-Петербурга, получавших антибактериальную терапию, наблюдалась диарея, при этом более чем в 50% случаев возбудителем была бактерия *C. difficile* [10].

В другом, более крупном исследовании, охватившем 12 стационарных медицинских учреждений, было показано, что в среднем клостридиальная инфекция развивается у 26,2% пациентов хирургических отделений, у 17,8% пациентов терапевтических отделений и у 17,7% пациентов реанимационных отделений. Доля пациентов с инфекцией *C. difficile* в различных отделениях стационаров, по данным авторов, варьирует от 0 до 44,3% [11]. Это говорит о том, что эпидемиология клостридиальной инфекции в нашей стране на сегодняшний день имеет мозаичный характер, однако проблема так же, как и в других странах, является актуальной.

Прием курса антибиотиков в профилактических и/или в терапевтических целях является основным фактором риска развития инфекции *C. difficile* [12]. Нормальная микробиота кишечника создает неблагоприятные условия для ко-

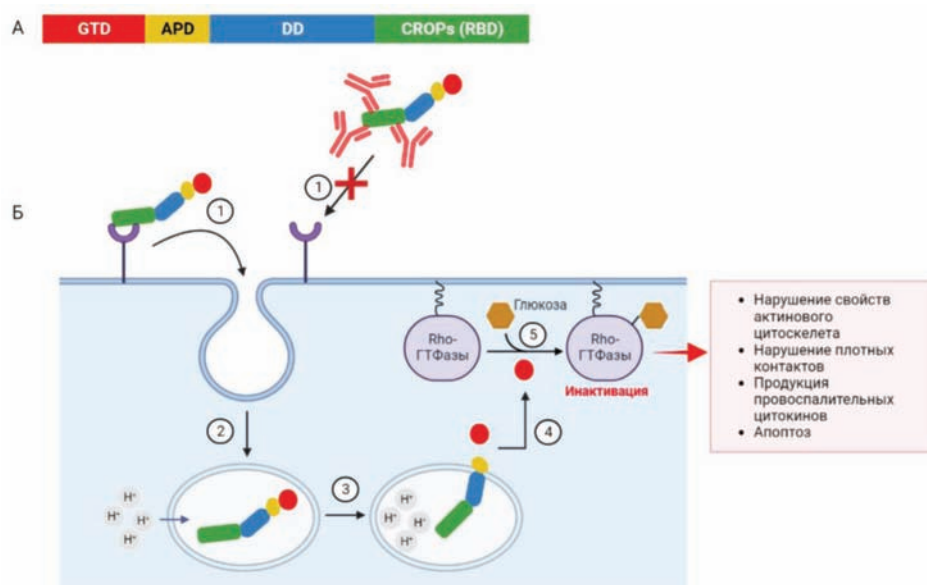
лонизации и роста *C. difficile* [13]. Антимикробная терапия нарушает видовой состав кишечной микробиоты, что изменяет поддерживаемый ею гомеостаз кишечника и снижает резистентность к *C. difficile* [14]. Практически все антибиотики способны спровоцировать инфекцию *C. difficile*, однако применение клиндамицина, пенициллинов и цефалоспоринов ассоциировано с наибольшим риском [15]. Основным методом лечения как первичной, так и рецидивирующей инфекции *C. difficile* является антибактериальная терапия метронидазолом и/или ванкомицином либо фидаксомицином [16]. Однако применение этих антибиотиков для терапии *C. difficile* не исключает возможности возникновения рецидива.

Рецидивирующая инфекция *C. difficile* обычно определяется как эпизод инфекции *C. difficile*, возникший в течение 8 недель после предыдущего ее эпизода [17]. У 15–30% пациентов, которые были успешно вылечены от первичной инфекции *C. difficile*, случается рецидив [18]. После возникновения первого эпизода рецидива риск повторных рецидивов увеличивается до 35–65% [9]. Высокая частота рецидивов инфекции *C. difficile* создает финансовую нагрузку на здравоохранение. В исследованиях, проведенных в США, показатели оценки затрат в сфере здравоохранения варьировали от 2871 до 4846 долларов США на 1 случай первичной инфекции *C. difficile* и от 13 655 до 18 067 долларов США на 1 случай рецидива инфекции *C. difficile* [19].

Экзотоксины А (TcdA) и В (TcdB) *C. difficile* являются основными факторами патогенности *C. difficile* [20]. Молекулы TcdA и TcdB представляют собой гликозилтрансферазы, которые инактивируют ГТФазы семейства Rho в клетках-мишенях, что ведет к повреждениям актинового цитоскелета, гибели клеток и нарушению кишечного барьера и воспалению [21].

Оба эти токсина содержат 4 функциональных домена: 1) N-концевой каталитический домен с гликозилтрансферазной активностью (GTD); 2) домен аутопротеазы (APD); 3) домен доставки (DD); 4) C-концевой домен, образованный короткими гомологичными участками, называемыми комбинированными повторяющимися олигопептидами (CROPs), который играет основную роль в связывании с клеточными рецепторами [22] (рис. А).

Токсины TcdA и TcdB воздействуют на клетки кишечника посредством многоступенчатого механизма, включающего: 1) связывание с рецептором и эндоцитоз; 2) образование пор и транслокацию GTD и APD через эндосомальную мембрану; 3) аутопроцессинг и высвобождение GTD в цитозоль; 4) гликозилирование Rho ГТФаз хозяина [23] (рис. Б).



**Рис.** Схема структуры TcdA и TcdB *C. difficile* и механизма токсических эффектов TcdA и TcdB *C. difficile* и действия токсин-специфических терапевтических антител: А — структура TcdA и TcdB *C. difficile*: N-концевой гликозилтрансферазный домен (GTD, красный), домен аутопротеазы (APD, желтый), домен доставки (DD, синий), C-концевой домен, образованный комбинируемыми повторяющимися олигопептидами (CROPs, зеленый), являющийся доменом связывания с рецептором (RBD); Б — механизм токсических эффектов TcdA и TcdB *C. difficile* и действия токсин-специфических терапевтических антител

Домен CROPs TcdA и TcdB играет ключевую роль в эндоцитозе токсинов (см. рис. Б). Для TcdB были идентифицированы несколько рецепторов, опосредующих механизм проникновения токсина в клетки: хондроитинсульфатный протеогликан 4 (CSPG4), Frizzled 1 (FZD1), FZD2, FZD7 и нектин 3 [23]. Лучше всего изучена роль CSPG4 в патогенных эффектах TcdB. Так, эксперименты с инфицированием *C. difficile* мышей, нокаутных по гену CSPG4, показали значительное снижение тяжести инфекции, хотя у животных все же наблюдались диарея и потеря веса [24]. Для TcdA механизм проникновения токсина в клетки и специфические рецепторы, опосредующие эндоцитоз, в точности не установлены. Предположительно TcdA также задействует одновременно несколько рецепторов.

Гуморальный иммунитет против токсинов *C. difficile* играет важную роль в обеспечении защиты от первичной симптоматической инфекции *C. difficile* и рецидивов. Бессимптомные носители *C. difficile* демонстрируют анамнестический гуморальный иммунный ответ к TcdA [25]. Также известно, что уровень циркулирующих антител против TcdA или TcdB связан с защитой от рецидивирующей инфекции *C. difficile* [26], [27].

В 2016 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили моноклональное гуманизованное антитело безлотоксумаб (Zinplava ©, Merck & Co. Inc., США) для профилактики реци-

дивирующей инфекции *C. difficile* у взрослых [28]. На сегодняшний день безлотоксумаб является единственным моноклональным антителом, одобренным к применению у человека.

Изначально в 2006 г. были разработаны 2 моноклональных гуманизованных антитела — безлотоксумаб и актоксумаб, специфичные к CROPs TcdB и TcdA соответственно. Результаты 2 клинических исследований III фазы — MODIFY 1 (ClinicalTrials.gov, NCT01241552) и MODIFY 2 (ClinicalTrials.gov, NCT01513239) — показали, что актоксумаб, в отличие от безлотоксумаба, не обладает выраженной терапевтической эффективностью в отношении рецидивирующей инфекции у добровольцев. Безлотоксумаб, вводимый в виде однократной внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг, снижал частоту рецидивов инфекции *C. difficile* у испытуемых на 38% по сравнению с плацебо [29].

У множества штаммов *C. difficile* наблюдаются значительные различия в генах *tcdA* и *tcdB* [30]. Недавние исследования показали, что TcdB претерпел серьезные эволюционные изменения за последние годы [31]. Несмотря на то, что безлотоксумаб нейтрализовал токсин TcdB у 81 клинического изолята *C. difficile* из разных стран, значения  $EC_{50}$  для риботипов 027 и 078 были выше [32]. В исследованиях *in vitro* с использованием очищенных препаратов TcdB было показано, что безлотоксумаб нейтрализует TcdB штаммов риботипов 027, 036 и 078 со значительно более низкой эффективностью по сравнению с нейтрализацией TcdB

других штаммов [32]. Это заставляет усомниться в том, что эффективность безлтоксумаба против клинически значимых штаммов *C. difficile* сохранится в будущем.

Точные причины отсутствия явной терапевтической эффективности актоксумаба у людей остаются неизвестными. Низкая эффективность актоксумаба может навести на мысль о том, что TcdA является неподходящей терапевтической мишенью. Однако такой вывод не совсем верен. Вопрос о том, какой из токсинов, TcdA или TcdB, является основным фактором патогенности при инфекции *C. difficile*, остается открытым. Было показано, что TcdA(-)TcdB(+) штаммы *C. difficile* вызывают тяжелое повреждение тканей кишечника у хомяков [33, 34]. Клинически значимые TcdA(-)TcdB(+) штаммы *C. difficile* также способны вызывать диарею и колит у людей [35]. Данные другого исследования свидетельствуют о том, что как TcdA(-)TcdB(+) штаммы *C. difficile*, так и TcdA(+)-TcdB(-) штаммы *C. difficile* способны вызвать фульминантный колит у хомяков [20]. Эксперименты с введением хомякам очищенных препаратов токсинов вместе и по отдельности показали, что TcdA и TcdB действуют синергетически [36]. Ввиду неустановленной роли каждого из токсинов в патогенезе инфекции *C. difficile* у человека нельзя считать, что TcdA является неподходящей мишенью для разработки терапевтических антитоксинных антител.

Основными препятствиями на пути к внедрению моноклональных антител в клиническую практику являются их высокая стоимость и сложное производство. Безлтоксумаб доступен по средней оптовой цене 4560 долларов США за флакон, что сопоставимо со стоимостью антибиотика фидаксомицина (4418 долларов США) — единственного противомикробного препарата, снижающего частоту рецидивов после первого эпизода инфекции *C. difficile* [37]. Несмотря на то, что безлтоксумаб имеет преимущество перед фидаксомицином в удобстве применения (однократное внутривенное введение по сравнению с пероральным приемом 2 раза в день в течение 10 дней), стоимость обоих этих препаратов снижает их доступность для населения.

В качестве альтернативы моноклональным антителам для антитоксинной иммунотерапии инфекции *C. difficile* в последние годы рассматривают наноантитела, которые выделяют из IgG представителей семейства *Camelidae*. Антигенсвязывающий паратоп этих антител состоит только из 1 переменного домена тяжелой цепи (VHH) [38].

Наноантитела сохраняют многие характеристики обычных моноклональных антител, в том числе высокую аффинность к антигену-мишени [39]. При этом наноантитела обладают рядом преимуществ по сравнению с полноразмерными моно-

клональными антителами. К их достоинствам относятся: небольшой размер (12–14 кДа), высокая стабильность, сильное сродство к антигенам, высокая растворимость, простота генноинженерных манипуляций, возможность скрининга и отбора с применением технологии фагового дисплея [40], [41]. Наноантитела отличаются продолжительным сроком годности при хранении в температурном диапазоне от +4 °C до –20 °C, что делает их более доступными для транспортировки и применения в медицинских учреждениях [42].

Мономерная структура наноантител и отсутствие посттрансляционных модификаций позволяют экспрессировать их в бактериях и дрожжах, включая *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Pichia pastoris*, что снижает стоимость их производства [43]. Использование микробных экспрессионных систем позволяет производить наноантитела в количестве несколько миллиграммов на литр культуры [44]. Такое производство является доступным и низкочастотным. Наноантитела также имеют низкий риск иммуногенности, поэтому разработка терапевтических антител может не включать в себя этап гуманизации [45].

Вариабельные домены тяжелых цепей наноантител имеют исключительно длинные и гибкие пальцевидные выступы петель так называемой определяющей комплементарности области 3 (CDR3). Образуемый ими выпуклый паратоп может простирается в структурные карманы или активные центры белковых антигенов, недоступные для обычных антител [51]. Данные структурные свойства наноантител могут быть полезны для нейтрализации тех токсинов *C. difficile*, которые имеют карманы в рецептор-связывающем домене. Так, наноантитела, разработанные Unger et al., способны эффективно нейтрализовать бинарный токсин гипервирулентных штаммов *C. difficile* за счет блокирования глубокого NAD<sup>+</sup>-связывающего кармана токсина (по предварительным данным молекулярного моделирования) [46]. Известно, что рецептор-связывающий домен TcdA содержит 7 карманов для связывания углеводов, которые, как считается, участвуют во взаимодействии с клеточными рецепторами [47]. Эти структуры могут быть потенциальной мишенью для CDR3 наноантител.

Сообщается о нескольких разработках наноантител, специфичных к TcdA и TcdB *C. difficile*. Hussack et al. иммунизировали *Lama glama* рекомбинантным рецептор-связывающим фрагментом домена CROPs TcdA или TcdB. Полученные методом фагового дисплея наноантитела проявляли специфичность к рецептор-связывающему домену TcdA и TcdB, включая некоторые регионы повторяющихся углевод-связывающих доменов на С-конце. 6 из 7 полученных наноантител ингиби-



рвали цитотоксичность TcdA, но ни одно из них не могло блокировать цитотоксичность TcdB. Применение комбинации наноантител, специфичных к различным эпитопам TcdA, в низких концентрациях позволяло добиться усиления нейтрализации TcdA по сравнению с их использованием по отдельности [48].

В исследовании Murase et al. наноантитело, проявляющее мощную нейтрализующую активность в отношении TcdA, было способно распознавать уникальный для TcdA эпитоп на С-конце, который не относится к связывающим углеводы повторам в рецептор-связывающем домене [49]. Результаты этой работы указывают на особую роль С-конца домена CROPs TcdA в патогенезе инфекции *C. difficile* и могут стать основой для разработки терапевтических наноантител, нацеленных на эту структурную область TcdA.

Zhiyong Yang et al. создали четырехвалентное биспецифическое антитело, нейтрализующее одновременно TcdA и TcdB. Однократная инъекция этого поливалентного антитела облегчала симптомы фульминантного колита у мышей, инфицированных эпидемическим штаммом 027. Несмотря на то, что поливалентное антитело нейтрализовало токсины из клинических изолятов *C. difficile*, экспрессирующих как TcdA, так и TcdB, оно не смогло нейтрализовать токсин из штаммов TcdA(-)TcdB(+) [50].

Низкая эффективность существующей терапии рецидивирующей формы инфекции *C. difficile*, риск возникновения в будущем высокопатогенных штаммов *C. difficile*, изменчивость генов TcdA и TcdB и высокая стоимость безлуксумаба диктуют потребность в разработке новых доступных терапевтических противотоксинных антител, эффективных против широкого спектра штаммов *C. difficile*. Наноантитела обладают рядом коммерческих и структурно-функциональных преимуществ по сравнению с обычными моноклональными антителами. Поэтому наноантитела, нацеленные на TcdA и TcdB, являются перспективными кандидатными средствами для разработки симптоматической терапии инфекции *C. difficile*, в особенности ее рецидивирующей формы.

Можно предположить, что исследование взаимодействия TcdA и TcdB с клеточными рецепторами, изучение структурных особенностей связывания наноантител с токсинами TcdA и TcdB, а также разработка противотоксинных наноантител, обладающих защитной активностью против широкого спектра штаммов *C. difficile*, станут задачами будущих исследований, посвященных иммунотерапии связанных с *C. difficile* заболеваний.

### Благодарность

Бочкаевой Занде Владимировне за ценные критические замечания.

### Литература

1. Biddle J.E., Fagan R.P. Pathogenicity and virulence of *Clostridioides difficile* // *Virulence*. 2023. Vol. 14, № 1.
2. Hota S.S. et al. Determining Mortality Rates Attributable to *Clostridium difficile* Infection // *Emerg. Infect. Dis.* 2012. Vol. 18, № 2. P. 305 – 307.
3. Czepiel J. et al. *Clostridium difficile* infection: review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. Vol. 38, № 7. P. 1211 – 1221.
4. Dobson G., Hickey C., Trinder J. *Clostridium difficile* colitis causing toxic megacolon, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // *Intensive Care Med.* 2003. Vol. 29, № 6. P. 1030 – 1030.
5. Guery B. *Clostridium difficile* infection trials: what is the primary endpoint? // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, № 3. P. 219 – 220.
6. Bartlett J.G. Narrative Review: The New Epidemic of *Clostridium difficile* – Associated Enteric Disease // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145, № 10. P. 758.
7. Marra A.R. et al. Incidence and Outcomes Associated With *Clostridium difficile* Infections // *JAMA Netw. Open.* 2020. Vol. 3, № 1. P. e1917597.
8. Hall A.J. et al. The Roles of *Clostridium difficile* and Norovirus Among Gastroenteritis-Associated Deaths in the United States, 1999 – 2007 // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55, № 2. P. 216 – 223.
9. Dubberke E.R., Olsen M.A. Burden of *Clostridium difficile* on the Healthcare System // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55, № suppl\_2. P. S88 – S92.
10. Филь Т.С. Стратификация факторов риска развития антибиотикоассоциированной диареи: автореф. дис. ... канд. наук 2017.
11. Nikolaeva I. V. et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. Review of current clinical guidelines // *Pract. Med.* 2020. Vol. 18, № 6. P. 106 – 112.
12. Hensgens M.P.M. et al. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 67, № 3. P. 742 – 748.
13. Theriot C.M., Young V.B. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile* // *Annu. Rev. Microbiol.* 2015. Vol. 69, № 1. P. 445 – 461.
14. Theriot C.M. et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5, № 1. P. 3114.
15. Owens, Jr. R.C. et al. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46, № s1. P. S19 – S31.
16. Surawicz C.M. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, № 4. P. 478 – 498.
17. DeBast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014. Vol. 20. P. 1 – 26.
18. McFarland L. V. et al. Recurrent *Clostridium Difficile* Disease: Epidemiology and Clinical Characteristics // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999. Vol. 20, № 01. P. 43 – 50.
19. Ghantaji S.S. et al. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review // *J. Hosp. Infect.* 2010. Vol. 74, № 4. P. 309 – 318.
20. Kuehne S.A. et al. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection // *Nature*. 2010. Vol. 467, № 7316. P. 711 – 713.
21. Aktories K. Bacterial protein toxins that modify host regulatory GTPases // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 9, № 7. P. 487 – 498.

22. Pruitt R.N. et al. Structural organization of the functional domains of Clostridium difficile toxins A and B // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010. Vol. 107, № 30. P. 13467–13472.
23. Kordus S.L., Thomas A.K., Lacy D.B. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics // *Nat. Rev. Microbiol.* 2022. Vol. 20, № 5. P. 285–298.
24. Chen P. et al. Structural basis for CSPG4 as a receptor for TcdB and a therapeutic target in Clostridioides difficile infection // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 3748.
25. Kyne L. et al. Asymptomatic Carriage of Clostridium difficile and Serum Levels of IgG Antibody against Toxin A // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342, № 6. P. 390–397.
26. Kyne L. et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea // *Lancet.* 2001. Vol. 357, № 9251. P. 189–193.
27. Leav B.A. et al. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent Clostridium difficile infection (CDI) // *Vaccine.* 2010. Vol. 28, № 4. P. 965–969.
28. Raeisi H. et al. Application of recombinant antibodies for treatment of Clostridioides difficile infection: Current status and future perspective // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13.
29. Wilcox M.H. et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, № 4. P. 305–317.
30. Rupnik M. Heterogeneity of large clostridial toxins: importance of Clostridium difficile toxinotypes // *FEMS Microbiol. Rev.* 2008. Vol. 32, № 3. P. 541–555.
31. Shen E. et al. Subtyping analysis reveals new variants and accelerated evolution of Clostridioides difficile toxin B // *Commun. Biol.* 2020. Vol. 3, № 1. P. 347.
32. Hernandez L.D. et al. Broad Coverage of Genetically Diverse Strains of Clostridium difficile by Actoxumab and Bezlotoxumab Predicted by In Vitro Neutralization and Epitope Modeling // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. Vol. 59, № 2. P. 1052–1060.
33. Orrell K.E., Melnyk R.A. Large Clostridial Toxins: Mechanisms and Roles in Disease // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2021. Vol. 85, № 3.
34. Lyras D. et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile // *Nature.* 2009. Vol. 458, № 7242. P. 1176–1179.
35. Drudy D., Fanning S., Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile // *Int. J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 11, № 1. P. 5–10.
36. Lyerly D.M. et al. Effects of Clostridium difficile toxins given intragastrically to animals // *Infect. Immun.* 1985. Vol. 47, № 2. P. 349–352.
37. Lee Y. et al. Bezlotoxumab (Zinplava) for Clostridium Difficile Infection: The First Monoclonal Antibody Approved to Prevent the Recurrence of a Bacterial Infection. // *P T.* 2017. Vol. 42, № 12. P. 735–738.
38. Muyldermans S. Nanobodies: Natural Single-Domain Antibodies // *Annu. Rev. Biochem.* 2013. Vol. 82, № 1. P. 775–797.
39. Koide A. et al. Exploring the Capacity of Minimalist Protein Interfaces: Interface Energetics and Affinity Maturation to Picomolar KD of a Single-domain Antibody with a Flat Paratope // *J. Mol. Biol.* 2007. Vol. 373, № 4. P. 941–953.
40. Jovčevska I., Muyldermans S. The Therapeutic Potential of Nanobodies // *BioDrugs.* 2020. Vol. 34, № 1. P. 11–26.
41. Arbabi-Ghahroudi M., Tanha J., MacKenzie R. Isolation of Monoclonal Antibody Fragments from Phage Display Libraries. 2009. P. 341–364.
42. De Vos J. et al. Camelid single-domain antibody-fragment engineering for (pre)clinical in vivo molecular imaging applications: adjusting the bullet to its target // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013. Vol. 13, № 8. P. 1149–1160.
43. Arbabi-Ghahroudi M., Tanha J., MacKenzie R. Prokaryotic expression of antibodies // *Cancer Metastasis Rev.* 2005. Vol. 24, № 4. P. 501–519.
44. Dmitriev O.Y., Lutsenko S., Muyldermans S. Nanobodies as Probes for Protein Dynamics in Vitro and in Cells // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol. 291, № 8. P. 3767–3775.
45. Ackaert C. et al. Immunogenicity Risk Profile of Nanobodies // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12.
46. Unger M. et al. Selection of Nanobodies that Block the Enzymatic and Cytotoxic Activities of the Binary Clostridium Difficile Toxin CDT // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5, № 1. P. 7850.
47. Greco A. et al. Carbohydrate recognition by Clostridium difficile toxin A // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006. Vol. 13, № 5. P. 460–461.
48. Hussack G. et al. Neutralization of Clostridium difficile Toxin A with Single-domain Antibodies Targeting the Cell Receptor Binding Domain // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, № 11. P. 8961–8976.
49. Murase T. et al. Structural Basis for Antibody Recognition in the Receptor-binding Domains of Toxins A and B from Clostridium difficile // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289, № 4. P. 2331–2343.
50. Yang Z. et al. A Novel Multivalent, Single-Domain Antibody Targeting TcdA and TcdB Prevents Fulminant Clostridium difficile Infection in Mice // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 210, № 6. P. 964–972.

#### References

1. Buddle J.E., Fagan R.P. Pathogenicity and virulence of Clostridioides difficile // *Virulence.* 2023. Vol. 14, № 1.
2. Hota S.S. et al. Determining Mortality Rates Attributable to Clostridium difficile Infection // *Emerg. Infect. Dis.* 2012. Vol. 18, № 2. P. 305–307.
3. Czepiel J. et al. Clostridium difficile infection: review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. Vol. 38, № 7. P. 1211–1221.
4. Dobson G., Hickey C., Trinder J. Clostridium difficile colitis causing toxic megacolon, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // *Intensive Care Med.* 2003. Vol. 29, № 6. P. 1030–1030.
5. Guery B. Clostridium difficile infection trials: what is the primary endpoint? // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, № 3. P. 219–220.
6. Bartlett J.G. Narrative Review: The New Epidemic of Clostridium difficile – Associated Enteric Disease // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145, № 10. P. 758.
7. Marra A.R. et al. Incidence and Outcomes Associated With Clostridium difficile Infections // *JAMA Netw. Open.* 2020. Vol. 3, № 1. P. e1917597.
8. Hall A.J. et al. The Roles of Clostridium difficile and Norovirus Among Gastroenteritis-Associated Deaths in the United States, 1999–2007 // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55, № 2. P. 216–223.
9. Dubberke E.R., Olsen M.A. Burden of Clostridium difficile on the Healthcare System // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55, № suppl\_2. P. S88–S92.
10. Fil' T.S. Stratifikaciya faktorov riska razvitiya antibiotikoassociirovannoj diarei: avtoref. dis. ... kand. nauk 2017.
11. Nikolaeva I. V. et al. Clostridioides (Clostridium) difficile infection. Review of current clinical guidelines // *Pract. Med.* 2020. Vol. 18, № 6. P. 106–112.
12. Hensgens M.P.M. et al. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 67, № 3. P. 742–748.
13. Theriot C.M., Young V.B. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile // *Annu. Rev. Microbiol.* 2015. Vol. 69, № 1. P. 445–461.

14. Theriot C.M. et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to Clostridium difficile infection // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5, № 1. P. 3114.
15. Owens, Jr. R.C. et al. Antimicrobial Associated Risk Factors for Clostridium difficile Infection // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46, № s1. P. S19 – S31.
16. Surawicz C.M. et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, № 4. P. 478 – 498.
17. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014. Vol. 20. P. 1 – 26.
18. McFarland L. V. et al. Recurrent Clostridium Difficile Disease: Epidemiology and Clinical Characteristics // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999. Vol. 20, № 01. P. 43 – 50.
19. Ghantaji S.S. et al. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review // *J. Hosp. Infect.* 2010. Vol. 74, № 4. P. 309 – 318.
20. Kuehne S.A. et al. The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection // *Nature.* 2010. Vol. 467, № 7316. P. 711 – 713.
21. Aktories K. Bacterial protein toxins that modify host regulatory GTPases // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 9, № 7. P. 487 – 498.
22. Pruitt R.N. et al. Structural organization of the functional domains of Clostridium difficile toxins A and B // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010. Vol. 107, № 30. P. 13467 – 13472.
23. Kordus S.L., Thomas A.K., Lacy D.B. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics // *Nat. Rev. Microbiol.* 2022. Vol. 20, № 5. P. 285 – 298.
24. Chen P. et al. Structural basis for CSPG4 as a receptor for TcdB and a therapeutic target in Clostridioides difficile infection // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 3748.
25. Kyne L. et al. Asymptomatic Carriage of Clostridium difficile and Serum Levels of IgG Antibody against Toxin A // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342, № 6. P. 390 – 397.
26. Kyne L. et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea // *Lancet.* 2001. Vol. 357, № 9251. P. 189 – 193.
27. Leav B.A. et al. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent Clostridium difficile infection (CDI) // *Vaccine.* 2010. Vol. 28, № 4. P. 965 – 969.
28. Raeisi H. et al. Application of recombinant antibodies for treatment of Clostridioides difficile infection: Current status and future perspective // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13.
29. Wilcox M.H. et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, № 4. P. 305 – 317.
30. Rupnik M. Heterogeneity of large clostridial toxins: importance of Clostridium difficile toxinotypes // *FEMS Microbiol. Rev.* 2008. Vol. 32, № 3. P. 541 – 555.
31. Shen E. et al. Subtyping analysis reveals new variants and accelerated evolution of Clostridioides difficile toxin B // *Commun. Biol.* 2020. Vol. 3, № 1. P. 347.
32. Hernandez L.D. et al. Broad Coverage of Genetically Diverse Strains of Clostridium difficile by Actoxumab and Bezlotoxumab Predicted by In Vitro Neutralization and Epitope Modeling // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. Vol. 59, № 2. P. 1052 – 1060.
33. Orrell K.E., Melnyk R.A. Large Clostridial Toxins: Mechanisms and Roles in Disease // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2021. Vol. 85, № 3.
34. Lyras D. et al. Toxin B is essential for virulence of Clostridium difficile // *Nature.* 2009. Vol. 458, № 7242. P. 1176 – 1179.
35. Drudy D., Fanning S., Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile // *Int. J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 11, № 1. P. 5 – 10.
36. Lyerly D.M. et al. Effects of Clostridium difficile toxins given intragastrically to animals // *Infect. Immun.* 1985. Vol. 47, № 2. P. 349 – 352.
37. Lee Y. et al. Bezlotoxumab (Zinplava) for Clostridium Difficile Infection: The First Monoclonal Antibody Approved to Prevent the Recurrence of a Bacterial Infection. // *P T.* 2017. Vol. 42, № 12. P. 735 – 738.
38. Muyldermans S. Nanobodies: Natural Single-Domain Antibodies // *Annu. Rev. Biochem.* 2013. Vol. 82, № 1. P. 775 – 797.
39. Koide A. et al. Exploring the Capacity of Minimalist Protein Interfaces: Interface Energetics and Affinity Maturation to Picomolar KD of a Single-domain Antibody with a Flat Paratope // *J. Mol. Biol.* 2007. Vol. 373, № 4. P. 941 – 953.
40. Jovčevska I., Muyldermans S. The Therapeutic Potential of Nanobodies // *BioDrugs.* 2020. Vol. 34, № 1. P. 11 – 26.
41. Arbabi-Ghahroudi M., Tanha J., MacKenzie R. Isolation of Monoclonal Antibody Fragments from Phage Display Libraries. 2009. P. 341 – 364.
42. De Vos J. et al. Camelid single-domain antibody-fragment engineering for (pre)clinical in vivo molecular imaging applications: adjusting the bullet to its target // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013. Vol. 13, № 8. P. 1149 – 1160.
43. Arbabi-Ghahroudi M., Tanha J., MacKenzie R. Prokaryotic expression of antibodies // *Cancer Metastasis Rev.* 2005. Vol. 24, № 4. P. 501 – 519.
44. Dmitriev O.Y., Lutsenko S., Muyldermans S. Nanobodies as Probes for Protein Dynamics in Vitro and in Cells // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol. 291, № 8. P. 3767 – 3775.
45. Ackaert C. et al. Immunogenicity Risk Profile of Nanobodies // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12.
46. Unger M. et al. Selection of Nanobodies that Block the Enzymatic and Cytotoxic Activities of the Binary Clostridium Difficile Toxin CDT // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5, № 1. P. 7850.
47. Greco A. et al. Carbohydrate recognition by Clostridium difficile toxin A // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006. Vol. 13, № 5. P. 460 – 461.
48. Hussack G. et al. Neutralization of Clostridium difficile Toxin A with Single-domain Antibodies Targeting the Cell Receptor Binding Domain // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, № 11. P. 8961 – 8976.
49. Murase T. et al. Structural Basis for Antibody Recognition in the Receptor-binding Domains of Toxins A and B from Clostridium difficile // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289, № 4. P. 2331 – 2343.
50. Yang Z. et al. A Novel Multivalent, Single-Domain Antibody Targeting TcdA and TcdB Prevents Fulminant Clostridium difficile Infection in Mice // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 210, № 6. P. 964 – 972.

*Авторский коллектив:*

*Попруга Катерина Эдуардовна* – аналитик 2-й категории отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью; тел.: 8(495)540-61-75 доб. 4517, e-mail: KPopruga@cspfmba.ru

*Макаров Валентин Владимирович* – заместитель директора Института синтетической биологии и геномной инженерии по научно-экспериментальной работе Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, к.б.н.; тел.: 8(495)540-61-75 доб. 4004, e-mail: Makarov@cspfmba.ru



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

И.В. Бабаченко

*Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,  
Санкт-Петербург, Россия*

### Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review)

I.V. Babachenko

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

#### Резюме

Целью статьи является систематический обзор исследований, проведенных в последние десятилетия у детей и взрослых, с акцентом на отечественные работы, по применению препаратов инозина пранобекса в терапии инфекционных заболеваний. Показана клиническая и иммунологическая эффективность инозина пранобекса в терапии и профилактике рецидивов у пациентов с рекуррентными респираторными вирусными инфекциями на фоне персистирующих герпес-вирусов 4–6 типов. На примере многоцентровых сравнительных, а также плацебо-контролируемых исследований показана не только эффективность, но и безопасность, в том числе длительных курсов терапии. Перспективным направлением является использование инозина пранобекса в терапии COVID-19 и постковидных состояний с учетом его иммуномодулирующего действия без риска усиления «цитокинового шторма», а также исследований прямого противовирусного действия на вирус SARS-CoV-2 *in vitro*.

**Ключевые слова:** противовирусная и иммуномодулирующая терапия, инозин пранобекс, рекуррентные респираторные инфекции, постковидные состояния.

Важной проблемой практического здравоохранения является отсутствие специфических этиотропных препаратов для лечения большинства вирусных инфекций, которые в настоящее время доминируют в структуре инфекционных заболеваний, особенно у детей. Учитывая важность своевременности назначения этиотропной терапии для течения и прогноза вирусных заболеваний, а также возрастные особенности формирования иммунной системы у детей, особое значение приобретают иммунотропные препараты с широким спектром противовирусной активности. Важным условием включения препарата в Клинические рекомендации с его дальнейшим активным применением является высокий уровень доказа-

#### Abstract

The purpose of the article is a systematic review of studies conducted in recent decades in children and adults, with an emphasis on domestic works, on the use of inosine pranobex preparations, in the treatment of infectious diseases. The clinical and immunological effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of relapses in patients with recurrent respiratory viral infections against the background of persistent herpesviruses types 4-6 has been demonstrated. Using the example of multicenter comparative as well as placebo-controlled studies, not only the effectiveness, but also the safety of long-term courses of therapy is shown. A promising direction is the use of inosine pranobex in the treatment of COVID-19 and post-Covid conditions, taking into account its immunomodulatory effect without the risk of increasing the "cytokine storm", as well as studies of the direct antiviral effect on the SARS-CoV-2 virus *in vitro*.

**Key words:** antiviral and immunomodulatory therapy, inosine pranobex, recurrent respiratory infections, post-Covid conditions.

тельности эффективности в лечении и/или профилактике определенных инфекционных заболеваний, а также минимальное количество нежелательных явлений, установленных при проведении пострегистрационных исследований, в том числе при различных схемах использования. Основной формой анализа медицинских исследований, позволяющей оценить эффективность и безопасность конкретного фармакологического препарата, является систематический обзор, разновидностью которого является мета-анализ. Мета-анализ включает количественное объединение результатов отдельных исследований, выполненных по единому протоколу, что позволяет проводить статистическую обработку полученных результатов,



существенно увеличивая количество наблюдений. Особенностью проведения наблюдательных пострегистрационных исследований в Российской Федерации (РФ) является преимущественно инициативный характер проводимых исследований, чаще открытых, без проведения плацебо-контроля, особенно в детских популяциях, при этом условия включения и критерии оценки, использование объективных, а не только субъективных показателей в центрах различаются. В этих условиях проведение мета-анализа затруднено, поэтому в настоящее время основной формой анализа эффективности лекарственного средства, возможностей его применения является систематический обзор.

Опыт применения препаратов инозина пранобекса, зарегистрированного в 1971 г., насчитывает более 50 лет. К началу XXI в. инозин пранобекс был зарегистрирован и разрешен к применению под различными торговыми наименованиями более чем в 70 странах мира (Германия, Канада, Великобритания, Венгрия, Франция и др.) в качестве иммуномодулятора с противовирусной активностью [1]. Препарат разрешен в РФ с 2008 г., в том числе для применения в педиатрической практике с 3 лет (регистрационный номер в РФ — П № 005951/01 от 14.03.2008 г.). Наибольшее применение он нашел у детей и взрослых в лечении и профилактике инфекционных заболеваний, преимущественно вирусной этиологии.

Инозин пранобекс (ИП), который также известен как инозин ацедобен димепранол (МНН) или метизопринол, представляет собой вещество, полученное путем синтеза п-ацетамидобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1 и обладающее иммуномодулирующими и противовирусными свойствами [2]. Механизм противовирусного действия инозина пранобекса связан с ингибированием синтеза вирусной РНК и дигидроптероатсинтетазы, участвующих в репликации некоторых вирусов, а также с повышением продукции лимфоцитами альфа- и гамма-интерферонов. Бактериальная дигидроптероатсинтаза представляет собой белок, который либо кодируется хромосомно, либо обнаруживается в различных плазидах, устойчивых к антибиотикам [3]. Инозин пранобекс может влиять как на гуморальное, так и на клеточное звено иммунитета, не вызывая при этом гиперстимуляции иммунитета [4]. Он увеличивает общее количество Т-лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2, нормальных клеток-киллеров и Т-хелперов; стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов (синтез в них интерлейкина-1) и полиморфно-ядерных клеток [5]. На клеточных культурах было показано, что ИП способствует увеличению в клетках пуриновых нуклеотидов с метаболической активацией и экспресси-

ей лиганда NKG2D, что способствует формированию натуральных киллеров (НКТ), усиливая адаптивный механизм иммунологической памяти и в то же время ограничивая системный воспалительный ответ, что необходимо для успешного завершения острого инфекционного процесса [6]. В культуре лимфоцитов периферической крови человека, стимулированных фитогемагглютинином, было показано усиление секреции фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) как через 24 ч инкубации, так и через 72 ч, и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (в 72-часовой культуре), что характеризует Т-хелперный ответ 1 типа (Th1), однако было установлено также, что при инкубации клеток с ИП отмечалось подавление выработки интерлейкина-10 (IL-10) вне зависимости от срока инкубации. Эти результаты демонстрируют иммуномодулирующий эффект ИП и обосновывают его применение у пациентов с дисфункцией иммунной системы [3, 7]. С помощью современных методик было показано отсутствие у ИП генотоксичности и иммуногенности [8].

ИП подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомами клетки и изменения их стереохимического строения, что способствует уменьшению клинических проявлений вирусных заболеваний, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма, сокращает частоту возникновения вирусных инфекций, снижает длительность и тяжесть заболевания [3]. Прямой противовирусный эффект инозина пранобекса обусловлен нарушением синтеза вирусной РНК (стадия транскрипции), что делает невозможной репликацию полноценных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов.

Учитывая актуальность применения препаратов ИП в терапии гриппоподобных заболеваний, в том числе различных штаммов вирусов гриппа, исследователи из Белорусского государственного медицинского университета и Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии г. Минска изучали влияние ИП на репродукцию вирусов гриппа в культуре клеток почки собаки (MDCK), в том числе штаммов сезонных вирусов гриппа А (А/Минск/108/09 (H3N2), А/Минск/124/08 (H1N1)), гриппа В (эволюционных линий В/Виктория и В/Ямагата) и штамма пандемического вируса гриппа А (А (H1N1) pdm09). Противовирусную активность препарата оценивали по его способности предотвращать вирус-индуцированное цитопатическое действие в культуре клеток. Исследования показали, что ИП обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В без различий типовой специфичности [9]. Ингибирующее влияние инозина пранобекса на размножение вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так

и при внесении лекарственного средства после инфицирования клеток (терапевтический режим). В данном исследовании выявлен дозозависимый эффект — увеличение концентрации ИП сопровождалось потенцированием противовирусного действия независимо от типа вируса гриппа. Установлено, что ИП обладает выраженным противовирусным действием, снижая репродукцию вирусов гриппа при обработке инфицированного монослоя по профилактической схеме [9]. Минимальные концентрации препарата, оказывающие противовирусное действие в отношении вирусов гриппа А, составили 6–25 мкг/мл, в отношении вируса гриппа В — 25–50 мкг/мл [9]. Проведена оценка влияния ИП в различных концентрациях (от 50 до 800 мкг/мл) на репликацию вирусов парагриппа (НPIV-2, НPIV-4), энтеровирусов А (CA16, EV71) и аденовирусов С (HAdV-2, HAdV-5) *in vitro* в течение 48 ч. Цитопатический эффект вируса оценивали через 48 ч после заражения клеточных культур A549 с помощью световой инвертированной микроскопии. Результаты показали, что более высокие концентрации ИП ингибировали размножение всех вирусов. ИП незначительно снижал титр энтеровирусов и вирусов парагриппа по сравнению с контролем, в отличие от аденовирусов (HAdV-2, HAdV-5), проявивших наивысшую чувствительность к ИП в дозе 400 мкг/мл и выше [10]. Эти же авторы показали преимущества сочетанного воздействия ИП и IFN- $\alpha$  на подавление размножения аденовирусов (HAdV-2 и HAdV-5) [11]. В обзоре исследований иммуномодулирующих и противовирусных свойств ИП, как *in vitro*, так и *in vivo*, показан плейотропный механизм его действия, а также связь между инозином и микрофлорой кишечника, влияющая на противоопухолевый, противовоспалительный, противовирусный и антимикробный ответ и зависящая от конкретной ситуации: инозин участвует в активации или подавлении воспалительного ответа, в зависимости от стимулов [12].

Целью настоящего систематического обзора является анализ эффективности, безопасности и возможностей применения инозина пранобекса для лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей и взрослых по данным литературы последних лет.

Большинство исследований эффективности и безопасности препаратов инозина пранобекса проводилось у больных гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) негриппозной этиологии, в том числе парагриппа, аденовирусной, энтеровирусной, респираторно-синцитиальной инфекций. Эффективность и безопасность применения ИП подтверждены в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании 4 фазы у пациентов с гриппоподобны-

ми заболеваниями, вызванными вирусами гриппа А и В, респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), аденовирусом (АВ) и вирусами парагриппа (ПГ) 1-го и 3-го типов по результатам исследования мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [13]. В исследование было включено 463 пациента, из которых 231 получали ИП в дозе 500 мг и 232 — плацебо в течение 7 дней. Было установлено, что пациенты моложе 50 лет без коморбидности, получавшие ИП, показали статистически значимое ( $p = 0,050$ ) более быстрое купирование всех клинических проявлений, по сравнению с пациентами группы плацебо, в отличие от пациентов с ожирением (ИМТ  $\geq 30$ ), которые не дали достоверных различий. Результаты подтвердили безопасность и эффективность ИП у пациентов с гриппоподобными инфекциями без ожирения в возрасте до 50 лет с клинически диагностированными гриппоподобными заболеваниями по сравнению с плацебо [13]. Исследование показало безопасность препарата во всех группах, пролеченных ИП: общее число нежелательных явлений составило 17,0% (против 20,4% в группе, получавшей плацебо).

Наряду с экспериментальными исследованиями влияния препаратов инозина пранобекса на размножение различных респираторных вирусов *in vitro*, клинические наблюдения показали положительное терапевтическое действие у больных в возрасте от 15 до 42 лет с подтвержденной аденовирусной инфекцией ( $n = 37$ ) средней степени тяжести, по сравнению с сопоставимой группой больных, получавших симптоматическую терапию. На фоне применения ИП сокращалась длительность сохранения основных клинических симптомов: лихорадка уменьшалась на 2,1 дней (с 6,2 в группе сравнения до 4,1 — в основной группе), конъюнктивит — на 1,7 дней (с 4,0 до 2,3 дней) и фарингит — на 1,9 дней (с 7,2 до 5,3 соответственно). Длительность тонзиллита, ринита, кишечных проявлений существенно не изменялась [14].

Исследование клинической эффективности ИП у 28 детей с энтеровирусной инфекцией по сравнению с 14 детьми того же возраста, получавшими симптоматическую терапию, показало достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение сроков лихорадки (в среднем на 1,2 сут), симптомов интоксикации (вялости и снижения аппетита) — на 1,6 сут, катаральных симптомов (гиперемии в зеве — на 2 сут, кашля — на 1,6 сут), продолжительности стационарного лечения пациентов — на 2 сут. Достоверного влияния на длительность экзантемы и кишечного синдрома зарегистрировано не было [15].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R.H. Waldman et al. [16] с участием взрослых волонтеров (19 человек основной группы и 20 — получавших плацебо), зараженных интраназально риновирусом 21 типа, была показана

статистически значимая терапевтическая и профилактическая эффективность ИП: заболели 5 из 19 волонтеров, получавших препарат, и 14 из 20 волонтеров, получавших плацебо ( $p < 0,01$ ) [16]. Суммарная выраженность клинических симптомов катарального синдрома была меньше и купировалась быстрее ( $p < 0,05$ ) [16]. Подобные исследования проводили и в отношении других серотипов риновирусной инфекции (серотипы 44 и 32) [17]. Профилактическую и лечебную эффективность ИП доказали в двойном слепом исследовании у волонтеров с экспериментальной риновирусной инфекцией. Клинические признаки инфекции развивались у представителей обеих групп, но более выраженными они были в группе плацебо. В сравниваемых группах наблюдался прирост титров антител к обоим вариантам вирусов, более высокий (но без статистических различий) к серотипу 32 [17].

В рандомизированном клиническом неинтервенционном пострегистрационном исследовании применение ИП в комплексной терапии ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 16 лет, госпитализированных в инфекционное отделение детской клинической больницы г. Гомеля, показало клиническую эффективность по основным критериям оценки, включавшим продолжительность госпитализации, развитие осложнений, сроки и темпы обратного развития основных проявлений болезни: нормализация температуры тела, ликвидация интоксикационного синдрома, уменьшение катарального синдрома [1]. В исследование были включены 175 детей, из которых 100 получали ИП в суточной дозе 50 мг/кг массы тела за 3 приема в течение 5–7 дней, 75 – симптоматическое лечение. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-лабораторным показателям. Этиологическая структура ОРВИ была представлена аденовирусами (29,5%), вирусами гриппа (26,2%), вирусами парагриппа (24,6%), риновирусами (19,7%). Отмечено более быстрое купирование лихорадки у всех больных, получавших в комплексной терапии ИП (в течение  $2,31 \pm 0,07$  и  $3,57 \pm 0,19$  дней соответственно;  $p < 0,001$ ), интоксикации ( $3,26 \pm 0,09$  и  $5,20 \pm 0,21$  дней;  $p < 0,001$ ). Продолжительность сохранения респираторного синдрома (ринореи, кашля и заложенности носа) при назначении ИП уменьшались по сравнению с контрольной группой больных и составляла  $4,41 \pm 0,15$  дня против  $6,71 \pm 0,40$  дней соответственно ( $p < 0,001$ ) [15]. Клинические эффекты ИП способствовали сокращению койко-дней у получавших противовирусную терапию ( $5,71 \pm 0,18$  дней и  $7,32 \pm 0,18$  дней;  $p < 0,001$ ) [1].

Сотрудники НИИ гриппа РАМН провели оценку результатов многоцентрового клинического исследования эффективности включения ИП в терапию ОРВИ у 2503 детей (в том числе с рекуррентными

инфекциями) в возрасте 1 года и старше. 2311 детей получали препарат в составе комплексной терапии, 192 – только симптоматическую терапию. В исследовании участвовали более 120 врачей в 13 городах России (Москве, Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге, Барнауле, Ростове-на-Дону, Новосибирске, Волгограде, Самаре, Дзержинске, Воронеже, Перми, Ярославле, Бердске). Доказано, что препарат обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у детей с наличием аллергозов, хронических рецидивирующих инфекций ЛОР-органов и респираторного тракта и т. д.). У всех детей, независимо от фона и возраста, отмечено статистически значимое сокращение продолжительности практически всех симптомов заболевания (лихорадочной реакции, интоксикации, катаральных проявлений в носоглотке) [18]. Наличие у препарата профилактической активности подтверждается снижением заболеваемости ОРВИ у детей в течение последующих 4 месяцев наблюдения после его приема в 5,5 раз; у 80,0% детей не отмечали повторных эпизодов ОРВИ. Частота выявленных нежелательных явлений в ответ на введение ИП была невелика (тошнота – 3,25% случаев, сухость и кратковременное покраснение кожных покровов – 0,74 и 0,13% соответственно) [18].

Исследование, проведенное в Ростовском государственном медицинском университете, включало 72 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет с ОРВИ в форме острого ринофарингита (38 человек, 52,8%) и острого бронхита (34 человека, 47,2%). Методом случайной выборки дети разделены на две сопоставимые группы, в одной пациенты получали симптоматическую терапию, в другой – дополнительно ИП в дозе 50 мг/кг в сутки в 3–4 приема внутрь в течение 10 дней. До начала лечения и через 10 дней после его окончания пациентам проводили исследование клеточного иммунитета методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител («Сорбент ЛТД», Россия), интерферонового статуса, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов различных классов. Исследование позволило не только подтвердить достоверно более быстрое купирование клинических симптомов ОРВИ (лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов, аускультативных изменений в легких при бронхите), независимо от уровня поражения (верхние или нижние дыхательные пути), но и установить иммунокорректирующее действие. Выявлена модуляция иммунного ответа по клеточному типу (нормализация CD3+, CD4+, увеличение CD8+ лимфоцитов, естественных киллеров), восстановление метаболической активности нейтрофилов, стимуляция антитело-

генеза (увеличение IgA, переключение синтеза с IgM на IgG) на фоне улучшения элиминации ЦИК. ИП влиял также на интерфероновый (IFN) статус – восстанавливал продукцию IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , улучшал их рецепцию [19].

В открытом проспективном рандомизированном исследовании московских авторов, проведенном в допандемический период с сентября 2018 г. по январь 2020 г. на поликлинических базах Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, определялась клиническая эффективность ИП и другого иммуномодулирующего препарата (индуктора интерферонотенеза) с противовирусной активностью по сравнению с симптоматической терапией у 151 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет, получавших лечение по поводу ОРВИ легкой и средней степени тяжести, гладкого течения без фоновых хронических заболеваний. Оценивались не только быстрота купирования клинических проявлений, но и скорость элиминации вирусов, в том числе при их сочетании у больных детей [20]. Препараты назначали согласно инструкции по применению в течение: ИП – 5 дней, другой препарат – 4 дней. Пациенты были рандомизированы в 3 группы в зависимости от назначаемых препаратов: 1 группа (53 чел.) получала ИП, 2 группа (52 чел.) – другой препарат, 3 группа (42 чел.) – только симптоматическую терапию. Дети 1 и 2 групп получали симптоматическую терапию по показаниям. Клиническая эффективность с более быстрым купированием лихорадки и катаральных явлений отмечена в обеих группах больных, получавших иммуномодулирующую противовирусную терапию (к 3–4-м суткам), что достоверно отличалось от контрольной группы, получавшей только симптоматическую терапию (к 6–8-м суткам) ( $p < 0,01$ ). Мазки из ротоглотки для исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на нуклеиновые кислоты респираторных вирусов отбирали перед включением в исследование и на 8–10-е сутки от начала терапии. У 67,5% больных (102 чел.) выявляли РНК вирусов гриппа А(Н1N1), у 39,7% (60 чел.) – аденовирусы. В меньшем количестве регистрировали риновирусы (19,2%), вирусы

сы парагриппа (13,9%), метапневмовирусы (10,6%) и т.д. При первичном обследовании из ротоглотки методом ПЦР было выявлено 78,7% положительных анализов. Результаты ПЦР-диагностики до и после лечения представлены в таблице 1.

Сочетанное вирусно-вирусное инфицирование выявлено у 69 из 151 ребенка (45,7%): в 1 группе – у 21, во 2 группе – у 21, в 3 группе – у 25 детей.

У детей с сочетанным инфицированием отрицательные результаты ПЦР получены в 1 группе – в 80%, во 2 группе – в 61,9%, в 3 группе – в 36% случаев. Учитывая недостаточную санацию при сочетании инфицировании, а также наличие герпес-вирусов и их комбинаций у 40,7% детей, в анамнезе у которых оказались рекуррентные респираторные инфекции, детям с положительными результатами ПЦР проведен дополнительный пятидневный курс лечения ИП, обеспечивший санацию всем детям. Развитие осложнений, потребовавших назначения антибиотиков, в виде синусита отмечено в 1 группе у 1 ребенка (1,8%), во 2 группе – у 1 (1,9%) ребенка (пневмония) и у 5 детей (10,9%) – в контрольной группе (отит, синусит, бронхит). Таким образом, исследование доказало необходимость назначения противовирусных препаратов не только для ускорения клинического выздоровления детей, но и для санации ротоглотки с противоэпидемической целью и для снижения риска осложнений [20].

Целью неинтервенционной ретроспективной наблюдательной программы «АмбулатОРИя» являлась оценка длительности манифестации проявлений острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей на фоне приема различных противовирусных препаратов [21]. В анализ включены данные 6761 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, лечившихся амбулаторно с диагнозами «ОРВИ», «Грипп», «COVID-19», на протяжении эпидемического сезона 2021 г. (февраль – апрель). В наблюдательной программе приняли участие 534 врача-педиатра из 73 городов России (Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Ростов-на-Дону, Симферополь, Волгоград, Нижний Новгород, Самара, Казань, Саратов, Екатеринбург, Тюмень, Барнаул, Новосибирск, Омск, Красноярск, Владивосток, Иркутск, Хабаровск и др.). Обязательного инструментального или лабораторного

Таблица 1

## Результаты до и после лечения по количеству НК вирусов, n (%) [20]

Группа пациентов	Количество обнаруженных НК вирусов	
	До лечения	После лечения
1	71	3 (4,2)
2	75	17 (22,7)
3	67	40 (59,7)



обследования пациента не было предусмотрено. Терапию противовирусными препаратами получали все дети. При выраженных изменениях миндалин и/или задней стенки глотки назначали местные антисептические растворы. 6733 (99,59%) пациентам проводилась местная терапия солевыми растворами в виде орошения полости носа; 690 (10,21%) детей получали препарат деконгестант и 564 (8,34%) детям были назначены антисептические средства в виде орошения ротоглотки. Сравнимые группы были полностью сопоставимы по возрастному составу, степени тяжести респираторной инфекции, этиологии, времени от момента первых проявлений заболевания до включения в исследование. Среди всех пациентов 6603 (97,7%) ребенка (основная группа) получали в качестве этиотропной противовирусной и иммуномодулирующей терапии сироп ИП, а 158 (2,3%) детей (группа сравнения) — другие противовирусные препараты. Сироп ИП дети получали внутрь, после еды, запивая небольшим количеством воды, через равные промежутки времени (8 или 6 ч) в суточной дозе, рассчитанной согласно инструкции по медицинскому применению препарата, — 50 мг/кг массы тела, разделенной на 3–4 приема [22]. Длительность терапии составляла 5–10 дней. В группе сравнения этиотропное лечение получили 158 пациентов, из которых 54 (34%) был назначен умифеновир, 35 (22%) — комплексный препарат альфа-глутамил-триптофана натрия, аскорбиновой кислоты и бендазола гидрохлорида, 27 (17%) — препараты на основе интерферона  $\alpha$ -2b в свечах и др. У 6603 (97,6%) детей, получивших терапию сиропом ИП, нормализация температуры тела наступала к 3–5-м суткам ( $4 \pm 0,7$  дня) против 5–7 суток ( $6 \pm 1,0$  сутки) группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Купирование катаральных симптомов и выздоровление детей отмечалось на 5–7-е сутки ( $6 \pm 1,2$  сутки) болезни [21]. Нежелательных явлений противовирусной терапии не отмечали. В результате исследования не только была показана эффективность ИП, но и установлены факторы, влиявшие на выбор противовирусного препарата. 89% основывались на собственном предшествующем опыте, 82% — на данных клинических исследований о препарате, 65% — на наличии стандартов лечения, 65% — на визитах медицинских представителей, 56% — на опыте и мнении ведущих специалистов, 44% учитывали стоимость курса лечения [21].

Лаборатория гриппа и гриппоподобных заболеваний Белорусского республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии в августе 2021 г. впервые провела испытание противовирусной активности ИП в отношении вируса SARS-CoV-2 методом оценки ингибирования цитопатического действия вирусов *in vitro* (протокол испытания от 24.08.2021 г.). В результате исследования было установлено, что ИП обладает вирус-ин-

гибирующим действием в отношении вируса SARS-CoV-2 — чувствительность (+ + +) при внесении препарата в зараженную культуру клеток. При внесении препарата по профилактической схеме возбудитель SARS-CoV-2 высокочувствителен (+ + + +) к препарату ИП. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности препарата в отношении инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, и представляют несомненный интерес [23].

Последующие работы белорусских исследователей по изучению противовирусной активности ИП в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* на монослойной культуре клеток почки африканской зеленой марышки (Vero E6) подтвердили выраженное противовирусное действие препарата. Установлен дозозависимый противовирусный эффект. При профилактической обработке культуры клеток эффективна концентрация, соответствующая 50 мкг/мл, при обработке клеток после их заражения высокой активностью обладает концентрация 200 мкг/мл [24]. В аналитической статье иммунолога Д.В. Исакова научно обоснована иммунологическая целесообразность включения препаратов ИП в схемы лечения COVID-19 в связи с метаболическим воздействием инозина, оказывающего положительный эффект на повышение активности врожденного и приобретенного иммунитета, а также противовирусных эффектов по усилению неспецифической резистентности через ограничение синтеза холестерина, описанных в работе, происходящих независимо от интерферонов 1 типа. Автор предполагает, что у пациентов с COVID-19 инозин пранобекс способен дополнительно оказывать позитивное воздействие благодаря снижению продукции провоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая вероятность развития цитокинового шторма при тяжелом течении COVID-19 [25].

В период с марта по апрель 2020 г. в городе Гуаякиль (Эквадор) проводили экспериментальное контролируемое клиническое исследование с целью определения эффективности применения ИП на популяции из 60 пациентов, рандомизированных в 2 группы по 30 человек (экспериментальная и контрольная группы) без учета пола, возраста, коморбидности. В возрастной структуре участников исследования 75% составляли взрослые старше 21 и моложе 61 года. Дети от 0 до 20 лет были включены в исследование в 16,67% случаев. Средний возраст составил 33,28 лет, минимальный — 2 месяца. Критериями включения были: наличие клинических симптомов COVID-19, сохранение сатурации крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом ( $pSO_2$ ) более 90%. Лечение проводили амбулаторно в течение 14 дней, дальнейшее наблюдение осуществляли в течение 6 недель. Пациенты из экспериментальной группы прошли цикл лечения ИП, кортикостероидами, аскорбино-

вой кислотой, иммуномодуляторами и антибактериальными средствами; пациенты из контрольной группы прошли аналогичную терапию без получения ИП в течение 14 дней. Лечение по указанному протоколу обеспечило улучшение клинического состояния и данных компьютерной томографии грудной клетки на 15-й день у 96,67% пациентов с COVID-19 в экспериментальной группе и только у 13,33% пациентов в контрольной группе. У 93,33% пациентов из экспериментальной группы и у 66,67% пациентов из контрольной группы были получены отрицательные результаты ПЦР к концу лечения. Сатурация крови кислородом в экспериментальной группе превышала 90% на всем протяжении исследования. Осложнения наблюдались только у пациентов из контрольной группы (23,33%), по поводу которых они были госпитализированы в стационар (осложнения со стороны дыхательной системы, сопровождаемые снижением сатурации крови кислородом ниже 90% и нарушением вентиляционной функции легких). При расчете относительного риска была установлена почти нулевая вероятность сохранения признаков и симптомов заболевания, а также вероятность наличия поражений легких на КТ, равная 03,33%, и положительный результат при проведении анализа методом ОТ-ПЦР в 10% случаев на фоне применения ИП [26].

В обзорной статье J. Veran et al. (2021) также представлено научное обоснование возможности применения ИП в лечении больных COVID-19, в котором он ссылается на небольшой опыт применения препарата в Индии, а также домах престарелых в Чешской республике и в Ирландии, наряду с общепринятой в то время терапией [27–30]. С лета 2020 г. в Индии проводили два многоцентровых рандомизированных клинических исследования по применению ИП у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. В первом (в августе 2020 г.) участвовало 60 пациентов с COVID-19, у которых применяли ИП вместе со стандартной терапией в сравнении только со стандартной терапией. Анализ показал, что инозин пранобекс в комплексной терапии обеспечивал значительно более высокий клинический ответ на 14-й день, чем применение только стандартной терапии (100,00% по сравнению с 69,23%;  $p = 0,03$ ). В целом, наблюдалась тенденция к более выраженному клиническому ответу также на 7-й и 21-й дни в группе с ИП. Пациенты хорошо переносили ИП. За первым исследованием последовало двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы, в котором изучались эффекты добавления ИП к стандартной терапии у пациентов с COVID-19. В период с июня по октябрь 2020 г. врачи назначали ИП в нескольких домах престарелых в Чешской Республике. Решение о назначении ИП пациентам с положи-

тельным результатом ПЦР (ПЦР+) на SARS-CoV-2 было принято на основании результатов описанного выше исследования, показавшего, что ИП является эффективным и безопасным средством для лечения острых вирусных респираторных инфекций [28]. Самое последнее исследование от 2020 г. представляло собой ретроспективный анализ лечения без протокола, что снижает его научную ценность; тем не менее, этот анализ все же позволил изучить реальные эффекты ИП у пациентов с COVID-19 [29]. В ретроспективном анализе сравнивалась группа пациентов ( $n = 142$ , из которых 17 умерли) с положительным результатом ПЦР (ПЦР+), получавших лечение с ИП, из 3 домов престарелых. Пациенты всех домов престарелых в Чешской Республике были отобраны в качестве первой контрольной группы (заболевшие COVID-19 до 8 июля 2020 г.), поскольку до этого времени ИП не применялся для лечения COVID-19 в домах престарелых. Контрольную группу составили 415 ПЦР+ постояльцев домов престарелых, из которых 78 умерли (коэффициент летальности 18,8%), и 764 постояльца в ирландских домах престарелых, из которых умерли 211 человек (коэффициент летальности 27,6%). Среди пациентов, получавших ИП, в чешских домах престарелых коэффициент летальности составил 12% [30]. Однако использование для анализа единственной конечной точки является существенным ограничением этого исследования, наряду с отсутствием единого протокола лечения, а также возможной разнородностью исследуемой группы. В наиболее сопоставимом наборе данных пациентов только одного из домов престарелых (г. Литовел,  $n = 33$ ) коэффициент летальности пациентов, получавших ИП ( $n = 19$ ), по сравнению с нелеченными пациентами ( $n = 14$ ), составил 5,3% против 28,6%, соответственно. Это исследование также указывает на необходимость проведения дальнейших клинических исследований по изучению эффективности включения ИП в терапию COVID-19 [27].

Актуальной проблемой постковидного периода является частая регистрация рекуррентных респираторных инфекций и проявлений реактивации герпес-вирусных инфекций. По наблюдениям М.С. Савенковой (2023), из 456 пациентов, проконсультированных за период с сентября 2021 г. по июль 2022 г. в консультативно-диагностическом центре Морозовской детской городской клинической больницы, было включено в исследование 72 (15,8%) ребенка (42 мальчика и 30 девочек), которые ранее перенесли SARS-CoV-2-инфекцию, подтвержденную серологическим методом или с помощью полимеразной цепной реакции, и у которых при серологическом обследовании или с помощью ПЦР крови и других биологических сред была выявлена активная герпес-вирусная инфекция [31].

В 81,4% случаев дети обращались в поликлинику в первые 6 месяцев после перенесенного COVID-19. У 61,1% детей выявлены маркеры активации вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), у 56,9% – вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), у 41,7% – цитомегаловируса (ЦМВ), у 15,3% детей – вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов. Моноинфекция установлена у 56,9% пациентов. Среди наблюдавшихся детей 76,4% составили пациенты в возрасте 3–15 лет, 91,7% из которых перенесли COVID-19 однократно, 8,3% – дважды с интервалом от 4 до 8 месяцев. Жалобы, с которыми обращались в поликлинику, были характерны как для постковидного периода, так и для активных герпес-вирусных инфекций: длительный субфебрилитет (18,0%), вялость и плохой сон (27,7%), наличие высыпаний (16,6%), лимфаденопатия (16,7%), патология ЛОР-органов (33,3%), учащение респираторных заболеваний. С учетом полученных результатов и поставленных клинических диагнозов, был проанализирован и обоснован выбор назначаемой лекарственной терапии, в том числе антигерпетических препаратов [31]. Противовирусный и иммуномодулирующий механизм действия ИП обосновал целесообразность его включения в терапию детей с реактивацией герпес-вирусных инфекций в постковидном периоде [31].

Исследования *in vitro*, проведенные в университете Варшавы, показали, что увеличение концентрации инозина пранобекса (от 50 до 400 мкг/мл) усиливало подавление репликации вирусов простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) при инфицировании различных клеточных линий. Комбинация 1000 МЕ/мл ИФН- $\alpha$  и инозина пранобекса также приводила к усилению противогерпетической активности. Авторы предположили пользу комбинированной терапии при лечении пациентов с резистентными к противогерпетическим препаратам штаммами [32].

Многоцентровое рандомизированное исследование по изучению сравнительной эффективности ацикловира и ИП в лечении рецидивирующего лабиального и генитального герпеса в 2 группах (1 группа ( $n = 144$  чел.) – по 1 г ИП 4 раза в день и плацебо-ацикловир; 2 группа ( $n = 144$  чел.) – ацикловир по 200 мг 5 раз в день и плацебо ИП) показало равнозначный клинический результат на 3-и и 7-е сутки лечения в обеих группах, однако долгосрочный противорецидивный эффект через 3 и 6 месяцев требовал дальнейшего изучения [33].

В открытом проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в период с 2014 по 2018 г. в Москве, были обследованы 298 детей с эпилепсией и детским церебральным параличом (ДЦП), у 131 (44%) из которых на основании обследования были выявлены герпетические инфекции 1–2, 4–6 типов. Под наблюдением находились 100 детей в возрасте от 3 до 15 лет, получавших ИП.

На фоне лечения по сравнению с больными, получавшими только патогенетическую терапию, произошло значительное улучшение состояния как по динамике клинических симптомов, так и по сокращению эпилептических приступов клинически на 50–55,6% ( $p < 0,05$ ), что отразилось на электроэнцефалограммах [34].

В обзоре Л.В. Осидак (2012) обобщены результаты зарубежных и отечественных исследований, подтверждающих эффективность и богатый опыт применения ИП у взрослых и детей с различными по этиологии инфекционными заболеваниями, в том числе персистирующими инфекциями, сопровождающимися вторичными иммунодефицитными состояниями и развитием аллергических заболеваний и других патологических состояний [35]. Опыт использования ИП в РФ насчитывает более 15 лет. Белорусским исследователем Л.М. Беляевой представлены результаты изучения эффективности ИП у лиц с рекуррентными респираторными заболеваниями и персистирующей герпес-вирусной инфекцией, которые обусловлены развитием вторичных иммунодефицитных состояний [36]. Кроме того, в обзоре представлена эффективность препарата при антифосфолипидном синдроме, протекающем нередко в виде упорных головных болей, длительного субфебрилитета и прогрессирующей астенизации, под маской нейрорегуляторной дистонии и различных вегетативных расстройств, особенно у подростков (чаще девочек) [14]. Улучшение состояния после проведения противовирусной терапии с последующим длительным включением препарата в комплексную терапию наблюдали и другие исследователи.

Безопасность и эффективность применения ИП при синдроме хронической усталости (СХУ), ассоциированном с хроническими герпес-вирусными инфекциями (ГВИ), продемонстрирована в слепом плацебо-контролируемом исследовании на 16 взрослых пациентах (средний возраст 45,6 года) [37]. Группа пациентов из 10 человек принимала ИП в течение 12 недель (по 3 г в день в нечетные недели и по 1 г в день в четные недели), 6 пациентов получали таблетки плацебо с метилцеллюлозой. После 12 недель лечения пациенты из обеих групп принимали ИП в течение еще 16 недель. Мониторинг иммунологических и психологических тестов (опросники «Активность повседневной жизни», «Подмножество когнитивного дефицита», «Симптом» и «Показатель эффективности Карнофски») осуществлялся до и после лечения. Из 10 пациентов, получавших ИП, 6 сообщили об улучшении своего состояния: средний процент снижения когнитивных симптомов составил 16%. Применение ИП при СХУ приводило к усилению активности НК-клеток, а также к увеличению числа CD4+ Т-хелперных клеток в группе пациентов

с клиническим улучшением состояния. Авторы полагают, что предварительные результаты исследований имеют перспективу, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования с адекватным объемом выборки и более длительным периодом наблюдения. Побочных эффектов терапии авторы не описывали [37].

Лечебная эффективность ИП со статистической значимостью доказана при лечении детей с острой и хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, причем эффективность препарата была примерно одинаковой (75–80%) при всех клинико-иммунологических вариантах заболевания [38, 39]. У детей, получавших инозин пранобекс, в моменту окончания исследования с меньшей частотой, по сравнению с контрольной группой, обнаруживали симптомы интоксикации (10,3% и 30% соответственно,  $P < 0,05$ ), генерализованной лимфаденопатии (ГЛАП) (17,9% и 40% соответственно,  $P < 0,05$ ), тонзиллит (10,3% и 30% соответственно,  $P < 0,05$ ), аденоидит (5,1% и 22,5% соответственно,  $P < 0,05$ ), гепатомегалию (7,7% и 27,5% соответственно,  $P < 0,05$ ), спленомегалию (0% и 15% соответственно,  $P < 0,05$ ), а также серологические маркеры активности ВЭБ – IgM к VCA- (0% и 15% соответственно,  $P < 0,05$ ) и IgG-EA-антигенам ВЭБ (19,3% и 45% соответственно,  $P < 0,05$ ). Изучение иммунного статуса до и после лечения установило достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение общего количества лимфоцитов, CD3+ и CD4+-клеток, что подтвердило иммуностимулирующее действие препарата, направленное на Т-клеточное звено. Максимальные результаты были достигнуты при применении ИП в комбинации с рекомбинантным интерфероном  $\alpha$ -2 $\beta$  по пролонгированной схеме (до 3 месяцев), имело место потенцирование эффектов. Комбинированная терапия способствовала модуляции иммунного ответа по клеточному типу (увеличение количества CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+ -лимфоцитов и клеток HLA-DR). Нормализовалась готовность иммунокомпетентных клеток к апоптозу (CD95). Отмечались стимуляция выработки IgA, переключения синтеза антител с IgM на IgG, снижение содержания ЦИК, улучшались показатели метаболизма нейтрофилов.

В.В. Красновым и др. (2007) изучена эффективность применения ИП при реабилитации детей с рекуррентными респираторными инфекциями и маркерами активности герпес-вирусных инфекций (20 из 121 обследованных в возрасте до 3 лет) в детских закрытых учреждениях. Дети получали препарат согласно инструкции в течение 3 месяцев по 10 дней в начале каждого месяца, в результате чего среднее число заболеваний за год снизилось с 6,25 до 4, а в группе часто болеющих детей остался 1 ребенок (против 18; различия статистически значимы) [40].

В 2019 г. было проведено масштабное фармакоэпидемиологическое исследование эффективности противовирусной терапии ИП у детей в возрасте от 3 до 18 лет (программа «ОРИентир»). Исследование проводилось методом анкетирования врачей в 28 регионах Российской Федерации, носило неинтервенционный характер. В исследование вошли данные наблюдения за 11 334 детьми и подростками обоих полов в возрасте от 3 до 18 лет с симптомами острой респираторной вирусной инфекции легкой и средней степени тяжести, получавшими ИП. В результате было установлено, что при назначении препарата ИП достоверно значимо происходило сокращение продолжительности заболевания и его основных клинических симптомов [41].

Сравнение эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта терапии препаратом ИП и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными и герпес-вирусными инфекциями, проводилось в проспективном, сравнительном, рандомизированном, многоцентровом, открытом, наблюдательном исследовании «Горизонт» [42]. В исследовании приняли участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений 19 городов России. В анализ были включены 1047 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями и/или рецидивирующей герпетической инфекцией. 495 (47%) пациентов были рандомизированы в основную группу и получали лечение ИП в сочетании со стандартной терапией. Пациенты контрольной группы получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без препарата ИП, однако в 70,1% случаев они также получали противовирусные препараты широкого спектра действия (52,4% – имидозолилэтанамид, 10,2% – умифеновир, 7,5% – римантадин) и в 14% случаев – противогерпетические. Первая оценка эффективности и переносимости препарата ИП проводилась на визите 1 (через 16–17 дней от включения пациента в исследование и назначения терапии). Жалобы достоверно уменьшились в обеих группах без статистически значимой разницы между группами. Долгосрочный противорецидивный эффект терапии препаратом ИП по сравнению с общепринятой терапией оценивали на визите 2 (24-й день от начала исследования в группе пациентов с ОРВИ и 55-й день в группе пациентов с герпесом) и визите 3 (34-й день от включения пациента в исследование и назначения терапии в группе пациентов с ОРВИ и на 85-й день в группе пациентов с герпес-вирусной инфекцией). С противорецидивной целью пациенты основной группы получали повторные курсы терапии препаратом ИП на визи-



те 1 (16-й или 17-й день от начала исследования) и визите 2 (24-й день от начала исследования в группе пациентов с ОРВИ и 55-й день в группе пациентов с герпесом). Пациентам с герпес-вирусной инфекцией препарат назначали по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 дней (с перерывом в 8 дней), а пациентам с ОРВИ – по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней (с перерывом в 8 дней). Оценка эффективности и переносимости препарата ИП проводилась на визите 2 и визите 3. Статистически достоверные отличия между группами были выявлены при анализе частоты рецидивов ОРВИ и герпес-вирусных инфекций: на 85-й день от начала исследования в группе пациентов, получавших ИП, она была в 2,6 раза ниже, чем в контрольной группе. ИП продемонстрировал высокий уровень безопасности: нежелательные явления были отмечены у 0,4% и 0,7% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Нежелательные явления после курса продленной терапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Нежелательные явления в основной и контрольной группе, %

Нежелательные явления	ИП	Контроль
Головная боль	0,2	00
Диспептические расстройства	0,2	0,7

Длительное назначение ИП повторными курсами позволяет снизить частоту рецидивов респираторных инфекций, герпес-вирусной инфекции, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ и улучшить общее самочувствие пациента.

В исследовании была подтверждена эффективность и безопасность применения предложенных схем терапии [42].

50-летний опыт применения препаратов ИП в 70 странах мира и 15-летний опыт применения в Российской Федерации, хорошо изученный и четко описанный механизм действия, сочетающий прямое противовирусное воздействие на ДНК- и РНК-содержащие вирусы и комплексное иммунокорректирующее влияние на различные звенья иммунитета (клеточного, гуморального), цитокиновый, в том числе интерфероновый, статус пациентов, обосновывают его широкое применение у взрослых и детей, в том числе с коморбидными состояниями. Особенно большое количество исследований эффективности и безопасности, в том числе в нашей стране в последнее десятилетие, касаются терапии и профилактики рецидивов у пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями на фоне персистирующих герпес-вирусных инфекций. Отсутствие средств специ-

фической терапии большинства респираторных инфекций негриппозной этиологии, герпес-вирусных инфекций (ВГЧ 4-6 типов), особенно у детей, обуславливает актуальность разработки схем терапии таких пациентов и поиск препаратов, эффективных и безопасных при длительном применении. В последние годы перспективным направлением является использование препарата в терапии COVID-19 и постковидных состояний с учетом его иммуномодулирующего действия без риска усиления «цитокинового шторма», а также продолжение исследований его прямого противовирусного действия *in vitro*.

#### Литература

1. Цыркунов, В.М. Инозину пранобексу – 50 лет: этиологические и клинические эпипоты (обзор недавних данных) / В.М. Цыркунов // Лечебное дело. – 2020. – Т. 73, № 3. – С.15–20.
2. Инструкция по применению препарата Гроприносин® Рихтер <https://groprinosinrichter.ru/instruction/> (In Russian).
3. Sliva J., Pantzartzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases // Adv. Ther. 2019; 36 (8): 1878–1905.
4. Petrova M., Jelev D., Ivanova A. et al. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults // J. Interf. Cytokine Res. 2010; 30 (4): 223–228.
5. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. Int. Immunopharmacol. 2017; 42: 108–114.
6. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., Ch. A. O'Callaghan. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. Eur. J. Immunol. 2020; 50: 130–137
7. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm. 2015; 65 (2): 171–180.
8. Tobólska S., Terpiłowska S., Jaroszewski J., Siwicki A. K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. J Vet Res. 2018; 62: 207-213.
9. Сергиенко, Е.Н. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии/ Е.Н. Сергиенко [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2010. – Т. 308, № 3. – С. 12–13.
10. Majewska A., Lasek W., Młynarczyk G. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) *in vitro* // Med. Dosw. Mikrobiol. 2015; 67 (2): 107–113.
11. Majewska A., Lasek W., Janyst M. et al. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon-*in vitro* // Cent. Eur. J. Immunol. 2015; 40 (4): 395–399.
12. Kim I.S., Jo F-K. Inosine: A bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. Frontiers on Pharmacology. 2022; 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043970>.
13. Beran J., Šalapová E., Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect. Dis. 2016; 16 (1): 648.

14. Акулич, Н.Ф. Опыт применения Гроприносина при лечении социально значимых вирусных инфекций / Н.Ф. Акулич [и др.] // Медицинские новости. — 2009. — № 6. — С. 51–53.
15. Козловский, А.А. Опыт применения препарата «Гроприносин» при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей / А.А. Козловский, И.В. Пыркова // Медицинские новости. — 2011. — № 4. — С. 11–13.
16. Waldman R.H., Gandy R. Therapeutic efficacy of inosiplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977; 284: 153–160.
17. Pachuta D.M., Togo Y., Hornick R.B. et al. Evaluation of Isoprinosine in Experimental Human Rhinovirus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974; 5(4): 403–408.
18. Осидак, Л.В. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей / Л.В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — №4. — С. 35–41.
19. Симованьян, Э.Н. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей / Э.Н. Симованьян [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т. 10, № 1. — С. 83–90.
20. Савенкова, М.С. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения / М.С. Савенкова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т. 17, № 6. — С. 45–54.
21. Солодовникова, О.Н. Применение инозина пранобекса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Неинтервенционная наблюдательная программа «АмбулатОРИЯ» / О.Н. Солодовникова, А.Ю. Дягилева, А.А. Плоскирева // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — Т. 16, № 6. — С. 167–172.
22. Инструкция по применению сиропа Гроприносин® Рихтер. <https://groprinosinrichter.ru/instruction>.
23. Якубова, Л.В. Многоликость пост-COVID-синдрома и возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии / Л.В. Якубова, Л.Н. Смирнова // Рецепт. — 2021. — Т. 24, № 5. — С. 614–624.
24. Савинова, О.В. Изучение противовирусной активности Гроприносина в отношении возбудителя коронавирусной инфекции SARS CoV-2 *in vitro* / О.В. Савинова [и др.] // Рецепт. — 2022. — Т. 25, № 1. — С. 24–29.
25. Исаков, Д.В. Терапевтический потенциал инозина пранобекса в усилении неспецифической противовирусной защиты у пациентов с COVID-19 / Д.В. Исаков, В.А. Исаков // Инфекционные болезни. — 2021. — Т. 19, № 4. — С. 92–96.
26. Borges Migled, Borges Migledys, Borges Jos, Bastidas R. Estudio experimental: manejo del Metisoprinol en pacient con COVID-19. *Universidad, Ciencia y Tecnologia.* 2020; 24 (103): 41-50.
27. Beran J., Špajdel M., Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses.* 2021; 13: 2246. <https://doi.org/10.3390/v13112246>
28. Beran J.; Šalapová, E.; Špajdel, M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: Analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 1–10.
29. Beran J.; Špajdel, M.; Katzerová, V.; Holoušová, A.; Malyš, J.; Finger Rousková, J.; Sliva, J. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. *Pathogens.* 2020; 9: 1055.
30. Kennelly, S.P.; Dyer, A.H.; Noonan, C.; Martin, R.; Kennelly, S.M.; Martin, A.; O'Neill, D.; Fallon, A. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes. *Age Ageing.* 2021; 50: 49–54.
31. Савенкова, М.С. Значение герпес-вирусов в постковидном периоде у детей / М.С. Савенкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — № 6. — С. 1–7.
32. Majewska A., Lasek W., Janyst M., G. Mlynarczyk. *In vitro* inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- $\alpha$  // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* 2016; 73 (3): 637-644.
33. You Y., Wang L., Li Y et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol.* 2015; 42(6): 596-601.
34. Савенкова, М.С. Опыт лечения препаратом Гроприносин (инозином пранобексом) герпес-вирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом / М.С. Савенкова [и др.] // Педиатрия. *Consilium Medicum.* — 2019. — № 4. — С. 51–57.
35. Осидак, Л.В. Эффективность молекулы инозина пранобекса в терапевтической и педиатрической практике / Л.В. Осидак, Е.В. Образцова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2012. — № 4. — С. 26–32.
36. Беляева, Л.М. Гроприносин в комплексном лечении часто болеющих детей и подростков / Л.М. Беляева // Мед. новости. — 2007. — № 8. — С. 43–46.
37. Rollnik J.D. Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2017; 85 (2): 79–85.
38. Симованьян, Э.Н. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения / Э.Н. Симованьян [и др.] // Доктор Ру. — 2006. — № 2. — С. 37–44.
39. Симованьян, Э.Н. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // Детские инфекции. — 2016. — № 1. — С. 15–24.
40. Краснов, В.В. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций / В.В. Краснов, А.Е. Кулова // Врач. — 2007. — № 12. — С. 68–70.
41. Руженцова, Т.А. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей / Т.А. Руженцова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — № 17. — С. 46–52.
42. Латышева, Т.В. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина® и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями / Т.В. Латышева, К.С. Павлова от имени Исследовательской группы Российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы «ГОРИЗОНТ» // Клиническая фармакология и терапия. — 2016. — Т. 25, № 4. — С. 36–40.

## References

1. Tsyrukunov V.M. Lechebnoye delo. 2020; 73 (3): 15-20 (in Russian)
2. Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu preparata Groprinosin® Richter. <https://groprinosinrichter.ru/instruction/> (In Russian).
3. Sliva J., Pantartzzi C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases // *Adv. Ther.* 2019; 36 (8): 1878–1905.
4. Petrova M., Jelev D., Ivanova A. et al. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults // *J. Interf. Cytokine Res.* 2010; 30 (4): 223–228.

5. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int. Immunopharmacol.* 2017; 42: 108 – 114.
6. McCarthy M.T., Lin D., Soga T., Adam J., Ch. A. O'Callaghan. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur. J. Immunol.* 2020; 50: 130 – 137
7. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015; 65 (2): 171 – 180.
8. Tobólska S., Terpiłowska S., Jaroszewski J., Siwicki A. K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. *J Vet Res.* 2018. 62: 207-213.
9. Sergiyenko Ye.N., Shmeleva N.P., Germanenko I.G., Gribkova N.V. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2010; 308 (3): 12 – 13 (in Russian).
10. Majewska A., Lasek W., Młynarczyk G. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV-2, HPIV-4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV-2, HAdV-5) in vitro // *Med. Dosw. Mikrobiol.* 2015; 67 (2): 107 – 113.
11. Majewska A., Lasek W., Janyst M. et al. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon- $\alpha$  in vitro // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2015; 40 (4): 395 – 399.
12. Kim I.S., Jo F-K. Inosine: A bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Frontiers on Pharmacology.* 2022; 13 <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1043970>.
13. Beran J., Šalapová E., Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16 (1): 648.
14. Akulich N.F., Krivenko N.A., Khnykov A.M. et al. *Meditsinskiye novosti.* 2009; 6: 51-53 (in Russian).
15. Kozlovskiy A.A., Pyrkova I.V. *Meditsinskiye novosti.* 2011; 4: 11-13 (in Russian).
16. Waldman R.H., Gandy R. Therapeutic efficacy of inosiplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977; 284: 153 – 160.
17. Pachuta D.M., Togo Y., Hornick R.B. et al. Evaluation of Isoprinosine in Experimental Human Rhinovirus Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974; 5(4): 403 – 408.
18. Osidak, L.V., Zarubayev V.V., Obratsova Ye.V., Drinevskiy V.P. *Detskiye infektsii.* 2008; 4: 35 – 41 (in Russian).
19. Simovan'yan E.N., Badal'yants E.Ye., Sizyakina L.P. et al. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013; 10(1): 83-90 (in Russian).
20. Savenkova M.S., Isayeva Ye.I., Vetrova Ye.N. et al. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17 (6): 45 – 54 (in Russian).
21. Solodovnikova O.N., Dyagileva A.YU., Ploskireva A.A. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2021; 16 (6): 167 – 172 (in Russian).
22. *Instruktsiya po meditsinskomu primeniyu siropa Groprinosin® Richter.* <https://groprinosinrichter.ru/instruction/> (In Russian).
23. Yakubova L.V., Smirnova L.N. // *Retsept.* 2021; 24 (5): 614-624 (in Russian).
24. Savinova O.V., Shmelova N.P., Semizhon P.A., Boreko Ye.I. *Retsept.* 2022; 25 (1): 24-29 (in Russian).
25. Isakov D.V., Isakov V.A. *Infektsionnyye bolezni.* 2021; 19 (4): 92-96 (in Russian).
26. Borges Migled, Borges Migledys, Borges José, Bastidas R. Estudio experimental: manejo del Metisoprinol en paciente con COVID-19. *Universidad, Ciencia y Tecnologia.* 2020; 24 (103): 41-50.
27. Beran J., Špajdel M., Slíva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses.* 2021; 13: 2246. <https://doi.org/10.3390/v13112246>
28. Beran J.; Šalapová, E.; Špajdel, M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: Analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 1 – 10.
29. Beran J.; Špajdel, M.; Katzerová, V.; Holoušová, A.; Malyš, J.; Finger Rousková, J.; Slíva, J. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. *Pathogens.* 2020; 9: 1055.
30. Kennelly S.P.; Dyer, A.H.; Noonan, C.; Martin, R.; Kennelly, S.M.; Martin, A.; O'Neill, D.; Fallon, A. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes. *Age Ageing.* 2021; 50: 49 – 54.
31. Savenkova M.S., Sotnikov I.A., Afanas'yeva et al. *RMZH. Mat' i ditya.* 2023; 6: 1 – 7 (in Russian).
32. Majewska A., Lasek W., Janyst M., G. Młynarczyk. *In vitro* inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- $\alpha$  // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* 2016; 73 (3): 637-644.
33. You Y., Wang L., Li Y Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol.* 2015; 42(6): 596-601.
34. Savenkova M.S., Balakireva G.M., Kuznetsova Ye.S. et al. *Pediatriya. Consilium Medicum.* 2019; 4: 51 – 57 (in Russian).
35. Osidak L.V., Obratsova Ye.V. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy.* 2012; 4: 26-32 (in Russian).
36. Belyayeva L.M. *Med. Novosti.* 2007; 8: 43 – 46 (in Russian).
37. Rollnik J.D. Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2017; 85 (2): 79 – 85.
38. Simovan'yan E.N., Sizyakina L.P., Sarychev A.M., Denisenko V.B. *Doktor Ru.* 2006; 2: 37 – 44 (in Russian).
39. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. *Detskiye infektsii.* 2016; 1: 15-24 (in Russian).
40. Krasnov V.V., Kulova A.Ye. *Vrach.* 2007; 12: 68 – 70 (in Russian).
41. Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Aleshina N.I. et al. *Infektsionnyye bolezni.* 2019; 17: 46 – 52 (in Russian).
42. Latysheva T.V., Pavlova K.S. ot imeni Issledovatel'skoy gruppy Rossiyskoy mnogotsentrovoy kliniko-epidemiologicheskoy programmy "GORIZONT" // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2016; 25 (4): 36-40 (in Russian).

**Автор:**

*Бабаченко Ирина Владимировна* – заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru



## ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

С.В. Халиуллина<sup>1,2</sup>, Ф.М. Якупова<sup>1,2</sup>, Э.И. Насырова<sup>1,3</sup>, К.В. Михайлова<sup>2</sup>, Ю.А. Раимова<sup>1,3</sup>,  
О.А. Назарова<sup>1</sup>, В.А. Анохин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>2</sup> Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань, Россия

<sup>3</sup> Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

### Liver damage in infectious mononucleosis in children

S.V. Khaliullina<sup>1,2</sup>, F.M. Yakupova<sup>1,2</sup>, E.I. Nasyrova<sup>1,3</sup>, K.V. Mikhailova<sup>2</sup>, Yu.A. Raimova<sup>1,3</sup>, O.A. Nazarova<sup>1</sup>, V.A. Anokhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

<sup>3</sup> Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

### Резюме

*Цель:* оценить клинко-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, протекающего с поражением печени у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

*Материалы и методы:* с января 2018 г. по июнь 2021 г. проведено сравнительное ретроспективное исследование. Методом случайной выборки отобрано 200 медицинских карт стационарного больного. Критерии включения: возраст от 1 года до 17 лет, клиника инфекционного мононуклеоза, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии. Все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, дополнительно определяли ДНК герпес-вирусов в крови методом полимеразной цепной реакции. В зависимости от наличия синдрома цитолиза (уровень АЛТ > 31 Ег/л) все пациенты были распределены на 2 группы: дети с наличием печеночных проявлений ИМН – 80 пациентов (40 %) и без них – 120 (60 %). Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистической программы Statistica 8 (USA).

*Результаты:* вирус Эпштейна – Барр был причиной развития клиники инфекционного мононуклеоза в 59 % (118/200) случаев моноинфекции и в 14,5 % (29/200) в сочетании с другими герпес-вирусами. Все участники исследования переносили заболевание в среднетяжелой форме. Повышение уровня аланинаминотрансферазы выше 150 U/L регистрировали у 9,5 % (19/200) обследованных, более 1000 U/L не было ни у кого, медиана составила 72,5 (МКР 48–138,5) U/L. Поражение печени чаще регистрировали у детей старше 3 лет, преобладали девочки (53,8 %,  $p = 0,017$ ). У пациентов с поражением печени регистрировали: умеренно выраженные лихорадку и лимфаденопатию ( $p < 0,05$ ), гепатоспленомегалию ( $p < 0,001$ ), лимфоцитарный лейкоцитоз ( $p < 0,05$ ), тромбоцитопению ( $p < 0,001$ ), чаще выявляли атипичные мононуклеары ( $p < 0,001$ ), реже повышение уровня СРБ ( $p = 0,008$ ).

### Abstract

*The purpose of the study was to evaluate the clinical and laboratory features of infectious mononucleosis with liver damage in children hospitalized in an infectious diseases hospital.*

*Materials and methods.* A comparative retrospective study was conducted from January 2018 to June 2021. 200 Medical records of an inpatient were selected by random sampling. Inclusion criteria: age from 1 to 17 years, clinical presentation of infectious mononucleosis, absence of severe concomitant pathology. All patients underwent a standard laboratory examination, additionally determined the DNA of herpes viruses in the blood by PCR. Depending on the presence of cytolysis syndrome (ALT level > 31 U/l), all patients were divided into 2 groups: children with hepatic manifestations of IMN – 80 patients (40 %) and without them – 120 (60 %). Statistical analysis of the obtained results was carried out using the statistical program Statistica 8 (USA).

*Results.* Epstein – Barr virus was the cause of the development of IMN clinic in 59 % (118/200) of cases of mono-infection and in 14.5 % (29/200) in combination with other herpesviruses. All participants in the study had moderate disease. An increase in the level of alanine aminotransferase (ALT) above 150 U/L was recorded in 9.5 % (19/200) of the examined, no one had more than 1000 U/L, the median was 72.5 (MKR 48–138.5) U/L. Liver damage was more often recorded in children older than 3 years, girls predominated (53.8 %,  $p = 0.017$ ). In patients with liver damage, the following were recorded: moderately severe fever and lymphadenopathy ( $p < 0.05$ ), hepatosplenomegaly ( $p < 0.001$ ), lymphocytic leukocytosis ( $p < 0.05$ ), thrombocytopenia ( $p < 0.001$ ), atypical mononuclear cells were detected more often ( $p < 0.001$ ), less often an increase in the level of CRP ( $p = 0.008$ ).

*Conclusions.* Our study showed that liver damage in IMN is registered in 40 % of hospitalized children. Obviously, children with moderate forms of IMN need laboratory and instrumental monitoring of the state of the hepatobiliary system and appropriate correction of therapy.



**Выводы.** Наше исследование показало, что поражение печени при инфекционном мононуклеозе регистрируется у 40% госпитализированных детей. Очевидно, что дети со среднетяжелыми формами инфекционного мононуклеоза нуждаются в лабораторном и инструментальном контроле за состоянием гепатобилиарной системы и соответствующей коррекции терапии.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, поражение печени, синдром цитолиза, герпес-вирусы, дети.

## Введение

Частота регистрации поражений печени при герпес-вирусных инфекциях колеблется в достаточно большом интервале. Это зависит от целого ряда причин: от того, каким именно представителем семейства *Harpesviridae* произошло инфицирование, от возможностей лабораторной диагностики, возраста больного и пр. Известно, например, что при Эпштейна – Барр вирусной инфекции (ЭБВИ) гепатомегалию регистрируют примерно у 20–90%, а желтуху у 5–10% заболевших [1, 2]. Поражение печени входит в симптомокомплекс врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и регистрируется в той или иной степени выраженности практически у 100% детей, приобретенная цитомегаловирусная инфекция в 30–80% случаев протекает с отклонениями в биохимических тестах пациентов. Помимо хорошо изученных в этом плане вирусов простого герпеса, появились публикации о ВГЧ-6-ассоциированных поражениях печени [4].

Большинство экспертов сходятся во мнении, что печеночные проявления ЭБВИ не представляют серьезной угрозы здоровью заболевшего, протекают достаточно легко и купируются самостоятельно [3–8]. Однако есть описания и фульминантной печеночной недостаточности у пациентов с ВЭБ-ассоциированным хроническим гепатитом. Предполагают, что вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) может стать своего рода триггером аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита [5, 7].

Традиционно считается, что тяжелые проявления ЭБВИ, включая в том числе и поражение печени, возможны только в условиях иммунодефицита. При первичном инфицировании в ответ на вирусемию активируется Т-клеточный адаптивный иммунный ответ, который фактически «удерживает» вирус в латентном состоянии. Главную роль в этом процессе играют цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+). В латентную фазу ВЭБ экспрессирует лишь ограниченный объем структурных и неструктурных вирусных белков (около 10), что ограничивает распознавание лимфоцитами инфицированных клеток и создает условия для персистенции вируса [2, 3]. Это, в частности,

**Key words:** *infectious mononucleosis, liver damage, cytotoxicity syndrome, herpesviruses, children.*

способствует хронизации процесса и сохранению ЭБВ в перmissive клетках пожизненно. При снижении активности клеточно-опосредованного иммунного ответа вероятность перехода латентной фазы цикла в литическую достаточно высока, что клинически будет проявляться лихорадкой, лимфопролиферативным синдромом, а в тяжелых случаях и дисфункцией различных органов и систем, включая гепатобилиарную. Потенциальные причины транзиторной иммуносупрессии весьма разнообразны: это и стрессовые ситуации, и прием некоторых лекарственных препаратов, и инфекционные заболевания.

До недавнего времени все мы находились в условиях пандемии COVID-19. Новые варианты SARS-CoV-2 продолжают распространяться по миру и по сей день. Известно, что для острой SARS-CoV-2-инфекции характерна лимфоцитопения с потерей до 80% периферических Т-клеток [9]. Одновременно или в след за этим активируется процесс пролиферации CD8+ Т-лимфоцитов. Возникает феномен так называемого «сосущего дефицита и активации», что в конечном итоге способствует дисбалансу адаптивных Т-клеточных ответов [9–11]. В этой ситуации вероятность реактивации латентной вирусной инфекции (в нашем случае герпес-вирусной) очень высока. Это демонстрируют и эпидемиологические наблюдения [12].

**Цель исследования** — оценить клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза, протекающего с поражением печени у детей, госпитализированных в инфекционный стационар.

## Материалы и методы

На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в рамках сравнительного ретроспективного исследования методом случайной выборки было отобрано 200 медицинских карт стационарного больного (форма 003/у). Все пациенты — дети в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Период госпитализации — с января 2018 г. по июнь 2021 г. Критерии включения: наличие симптомов инфекционного мононуклеоза/мононуклеозоподобного синдро-

ма (ИМН). Критерии исключения: отсутствие инфицирования SARS-CoV-2 (по данным лабораторных исследований), тяжелая сопутствующая патология, требующая лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Срок наблюдения – до момента выписки из стационара (с улучшением или выздоровлением). Диагноз «Мононуклеозоподобный синдром» устанавливали при наличии типичной клиники. Наличие атипичных моноклеаров в общеклиническом анализе крови (> 11%) позволяло установить диагноз «Инфекционный моноклеоз».

Все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, включавшее: общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня аланин- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), билирубина (общий, прямой, непрямой), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), мочевины, С-реактивного белка (СРБ) и пр. Для выявления этиологии заболевания проводили определение ДНК вирусов простого герпеса-1,2 (ВПГ-1,2), ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека-6 (ВГЧ-6) в крови методом ПЦР (количественно). У пациентов с клинико-лабораторными признаками поражения печени дополнительно определяли маркеры вирусных гепатитов. В нашем исследовании больных с классическими вирусными гепатитами выявлено не было.

Одной из задач нашего исследования было выявление определенных клинических и/или лабораторных показателей (в рамках ограниченных возможностей амбулаторного обследования при первичном обращении), которые помогли бы на ранних этапах диагностики прогнозировать развитие возможного поражения гепатобилиарного тракта у больных с ИМН. Для этого данные отбирались в максимально ранние сроки госпитализации, до назначения терапии (в том числе антибактериальной).

В зависимости от наличия синдрома цитолиза (уровень АЛТ > 31 Ед/л) все пациенты были распределены на 2 группы: дети с наличием печеночных проявлений ИМН – 80 пациентов (40%) и без них – 120 (60%).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистической программы Statistica 8 (USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с помощью теста Шапиро – Уилка. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. При нормальном распределении признака из мер центральной тенденции использовали среднюю (M), из мер рассеяния – стандартное отклонение (SD), при распределении признака, отличном от нормального, определяли медиану (Me) и межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го перцентилей) соответственно. При расчете объектов исследования в группе результат представляли в виде процентов и абсолютных значений в группе (%; n/N). Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами, в зависимости от типа распределения признаков и количества наблюдений, использовали критерий Стьюдента, Манна – Уитни (для порядковых переменных) и критерий  $\chi^2$  Пирсона (для номинальных данных), точный критерий Фишера. Наличие и силу связи между изучаемыми признаками рассчитывали с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену.

### Результаты исследования

Все участники исследования переносили заболевание в среднетяжелой форме. Медиана возраста пациентов в группах, половые различия и этиологическая верификация диагноза представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Основные характеристики пациентов (пол, возраст) с ИМН в зависимости от наличия/отсутствия повреждения печени**

Показатель	Группа 1 <sup>1</sup> n = 80	Группа 2 n = 120	p <sup>2</sup>
	В % (абс. знач.)		
Доля девочек	53,8% (43)	36,7% (44)	0,017
Возраст в годах (Me; МКР) <sup>3</sup>	5,5 (3–9)	3 (2–4)	0,187
Обнаружение ДНК в крови:			
ВЭБ	82,5% (66)	43,3% (52)	< 0,001
ВГЧ-6	6,3% (5)	27,5% (33)	< 0,001
ЦМВ	–	1,6% (2)	
ВПГ-1,2	–	0,8% (1)	
ВЭБ + ВГЧ-6	7,5% (6)	14,5% (17)	0,147

Окончание таблицы 1

Показатель	Группа 1 <sup>1</sup> n = 80	Группа 2 n = 120	p <sup>2</sup>
	В % (абс. знач.)		
ВЭБ + ЦМВ	—	1,6% (2)	0,771
ВГЧ-6 + ЦМВ	1,3% (1)	0,8% (1)	
ВЭБ + ВПГ-1,2	—	0,8% (1)	
ВЭБ + ВГЧ-6 + ЦМВ	—	1,6% (2)	
ВЭБ + ВГЧ-6 + ВПГ-1,2	—	0,8% (1)	
Отрицательный результат ПЦР	2,5% (2)	6,7% (8)	

<sup>1</sup> – группа 1 – пациенты с клиникой инфекционного мононуклеоза и признаками поражения печени, группа 2 – без признаков поражения печени; <sup>2</sup> – уровень статистической значимости различий; <sup>3</sup> – Ме – медиана, МКР – межквартильный размах (25 – 75 процентиля)

Известно, что повышение уровня АЛТ в крови больных ИМН редко бывает значительным. Обычно он не превышает 5 норм. В нашем исследовании доля детей с повышением аланинаминотрансферазы выше 150 U/L регистрировали у 9,5% (19/200) обследованных, более 1000 U/L не было ни у кого. Медиана уровня АЛТ составила 72,5 (МКР 48 – 138,5) U/L. Клинико-лабораторные характеристики поражения печени у детей с ИМН представлены на рисунке 1. Увеличение печени и селезенки определяли при объективном осмотре (пальпация, перкуссия).



Рис. 1. Доля больных с различными симптомами поражения печени при ИМН (данные приведены в %)

С учетом того, что печеночные проявления при ИМН регистрировали чаще у детей старшего возраста, мы оценили корреляцию выраженности синдрома цитолиза с возрастом заболевших. Связь действительно была выявлена ( $R\ 0,37$ ;  $p < 0,001$ ). Данные приведены на рисунке 2. Интересно, что уровень АСТ в крови наших больных не зависел от возраста ( $p = 0,1$ ).

Клинико-лабораторные особенности ИМН с поражением печени и без него приведены в таблице 2.

При оценке возможных связей поражения печени с другими клинико-лабораторными маркерами

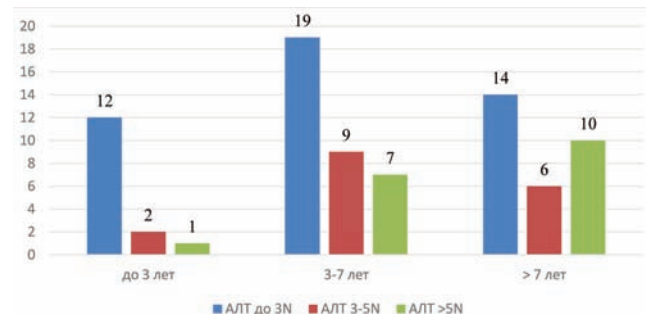


Рис. 2. Кратность повышения уровня АЛТ у детей разных возрастных групп, больных ИМН (данные приведены в абсолютных значениях, N = 80)

Таблица 2

### Клинико-лабораторные особенности ИМН в зависимости от наличия синдрома цитолиза

Показатель	Группа 1 <sup>1</sup> n = 80	Группа 2 n = 120	p <sup>2</sup>
	В % (абс. знач.)		
День болезни на момент госпитализации <sup>3</sup>	5 (3 – 8)	4 (3 – 6)	0,257
Длительность госпитализации <sup>3</sup>	6 (5 – 7)	5 (4 – 6)	0,696
Доля детей с субфебрилитетом (до 38 °С)	36,3% (29)	4,2% (5)	< 0,001
Доля детей с умеренной лихорадкой (до 39 °С)	40% (32)	25% (30)	0,024
Доля детей с высокой лихорадкой (выше 39 °С)	23,7% (19)	70,8% (85)	< 0,001
Продолжительность лихорадки <sup>3</sup>	6 (4 – 8)	5 (4 – 7)	0,786

Окончание таблицы 2

Показатель	Группа 1 <sup>1</sup> n = 80	Группа 2 n = 120	p <sup>2</sup>
	В % (абс. знач.)		
Значимое увеличение шейной группы лимфоузлов (более 2 см, «пакетом»)	15% (12)	30% (36)	0,015
Генерализованная лимфаденопатия	66,3% (53)	63,3% (76)	0,672
Экссудативный тонзиллит	88,8% (71)	86,7% (104)	0,662
Храп по ночам, затруднение носового дыхания	68,8% (55)	67,5% (81)	0,852
Одутловатость/отек лица	13,8% (11)	—	
Иктеричность кожи и склер	3,8% (3)	—	
Экзантема	18,8% (15)	17,5% (21)	0,821
Гепатомегалия (клиническое обследование)	19% (15)	32,5% (39)	0,031
Гепатомегалия (по данным УЗИ)	13,8% (11)	13,3% (16)	0,932
Спленомегалия (клиническое обследование)	6% (5)	14,2% (17)	0,079
Спленомегалия (по данным УЗИ)	25% (20)	23,3% (28)	0,786
Гепатоспленомегалия (клиническое обследование)	70% (56)	39,1% (47)	< 0,001
Гепатоспленомегалия (по данным УЗИ)	53,8% (43)	36,7% (44)	0,017
Необходимость в назначении короткого курса глюкокортикостероидов	35% (28)	50% (60)	0,036
Лейкоцитоз в общеклиническом анализе крови (ОАК) при поступлении в стационар	62,5% (50)	48,3% (58)	0,048
Нейтрофилез	3,8% (3)	41,7% (50)	< 0,001
Лимфоцитоз	20% (16)	10% (12)	0,045
Моноцитоз	38,8% (31)	25,8% (31)	0,053
Атипичные мононуклеары (> 11%)	52,5% (42)	9,2% (11)	< 0,001
Тромбоцитопения (< 150×10 <sup>9</sup> /л)	30% (24)	2,5% (3)	< 0,001
СРБ	77,5% (62)	90,8% (109)	0,008

<sup>1</sup> – группа 1 – пациенты с клиникой инфекционного мононуклеоза и признаками поражения печени, группа 2 – без них;

<sup>2</sup> – уровень статистической значимости различий; <sup>3</sup> – Me – медиана, МКР – межквартильный размах (25 – 75 процентиля).

ИМН были выявлены следующие корреляции: с продолжительностью госпитализации (R 0,21, p = 0,028); с выраженностью лихорадки (R – 0,22; p = 0,001); с наличием гепатомегалии (R 0,29, p = 0,003) и спленомегалии (R 0,39, p < 0,001); с количеством тромбоцитов в ОАК (R – 0,48, p < 0,001); нейтрофилов (R – 0,6, p < 0,001), лимфоцитов (R 0,48, p < 0,001) и атипичных мононуклеаров (R 0,6, p < 0,001).

Клинических признаков геморрагического синдрома не выявляли ни у кого, но у 2 детей отмечали снижение уровня ПТИ ниже 70%. При этом уровень билирубина оставался в пределах возрастной нормы, а подъем АЛТ не превышал 10 норм.

### Обсуждение

Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром – нередкая сегодня детская патология, связанная с инфицированием вирусами семейства *Herpesviridae*. Примерно в 90% случаев, по данным литературы, она ассоциирована с инфицированием либо с реактивацией ВЭБ [13, 14]. В нашем исследовании также именно вирус Эпштейна – Барр был причиной развития клиники ИМН в 59% (118/200) случаев как возбуди-

тель моноинфекции и в 14,5% (29/200) в сочетании с другими представителями семейства. Важно отметить, что именно ДНК ВЭБ значимо чаще выявляли в крови детей с синдромом цитолиза при ИМН. Интересно, что у 10 детей (5%) определить этиологию заболевания не удалось вовсе.

ИМН относят к заболеваниям с благоприятным прогнозом. У иммунополноценных лиц острая инфекция протекает нетяжело, в 80 – 90% случаев – в легкой форме. Но чем старше становится ребенок, тем полномасштабнее разворачивается клиническая симптоматика: инфекционно-токсический синдром (лихорадка), генерализованная лимфаденопатия, тонзиллофарингит, гепатоспленомегалия. Та же возрастная зависимость описана и в случаях ИМН, протекающего с клиникой гепатита. В нашем исследовании пациенты с поражением печени, объективным маркером которого является синдром цитолиза (субклинический трансаминалит) [13, 14], были старше. Выявлена корреляция возраста заболевших с уровнем АЛТ крови. Кроме того, оказалось, что девочки чаще, чем мальчики, переносят ИМН с поражением гепатобилиарной системы (p = 0,017).



Патогенез гепатита при ИМН на сегодняшний день до конца не изучен. Существуют 2 гипотезы: прямое повреждение гепатоцитов вирусом (вирусные частицы обнаружены в гепатоцитах) и опосредованное — медиаторами воспаления (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и лиганд Fas), которые экспрессируются активными CD8+ -клетками [13, 14]. Г.Г. Тотолян описывает морфологические изменения в печени при ВЭБ-инфекции как портальную, перипортальную и синусоидальную лимфомоноцитарную инфильтрацию с пролиферацией купферовских клеток и желчных канальцев в сочетании с изолированным или сливным гепатоцеллюлярным некрозом и гранулематозными изменениями [4]. При этом мононуклеарные клетки могут усугублять ситуацию, инфильтрируя печеночные дольки или портальные поля [4]. Очевидно, что такого рода ситуация должна проявляться клинико-лабораторными изменениями. Однако гепатиты при ИМН, как уже указывалось, протекают нетяжело, симптоматика их достаточно быстро купируется, хотя случаи хронического течения ЭБВ-гепатитов возможны [3–8].

У наших пациентов поражение печени проявлялось синдромом цитолиза у 80 пациентов (40%), а вот признаки холестаза регистрировались примерно у каждого десятого ребенка. Значимого повышения уровня билирубина мы не наблюдали, максимальные значения показателя зафиксировали у ребенка 6 лет — 127 мкмоль/л. Уровень АСТ был повышен у 97,5% (195) пациентов. Мы объясняем это в том числе возможным токсическим влиянием жаропонижающих препаратов, поскольку лихорадка была ведущим симптомом ИМН у наших пациентов, ее регистрировали у 100% госпитализированных. Длительность синдрома цитолиза при ИМН, по данным литературы, составляет в среднем 4 недели [13]. Ретроспективный дизайн нашей работы не позволил отследить динамику регресса поражений печени у наших пациентов, но косвенно об этом можно судить по длительности госпитализации больных, поскольку выписка из стационара предполагает значимое клинико-лабораторное улучшение. В нашем исследовании длительность госпитализации статистически значимо не различалась между сравниваемыми группами, составляя в среднем 5–6 дней.

Интересно, что выраженность лихорадки была максимальной в группе детей без печеночных проявлений, причем различия между сравниваемыми группами по этому признаку статистически значимы (на повышение температуры выше 39°C жаловались 23,7% (19/80) обследованных с гепатитом против 70,8% (85/120) в группе сравнения), а вот продолжительность лихорадки, напротив, была большей в сочетании с печеночными проявлениями.

Особый интерес для нас представляла ранняя диагностика возможного поражения печени по результатам клинического осмотра и стандартного, доступного для амбулаторного звена обследования. При сравнении групп между собой мы выявили, что для вариантов ИМН с поражением печени, наряду с повышением уровня АЛТ (чаще до 3 норм), билирубина и (нечасто) маркеров холестаза, характерны: менее выраженное увеличение шейной группы лимфоузлов ( $p = 0,015$ ); увеличение и печени, и селезенки ( $p < 0,001$ ); менее выраженная, но более продолжительная лихорадка ( $p < 0,05$ ). В общеклиническом анализе крови при ИМН с поражением печени чаще наблюдаются лимфоцитоз ( $p = 0,045$ ), наличие атипичных мононуклеаров ( $p < 0,001$ ) и тромбоцитопения ( $p < 0,001$ ). Для ИМН без гепатита, напротив, характерны более выраженная интоксикация, лихорадка, регионарная лимфаденопатия и более выраженные признаки воспаления по данным лабораторного обследования (нейтрофилез, СРБ).

По результатам нашего исследования складывается общее впечатление, что существует как минимум 2 различных клинических варианта течения инфекционного мононуклеоза: с преобладанием воспалительных изменений в области входных ворот инфекции (синдром ангины (тонзиллит, аденоидит) с выраженной интоксикацией, регионарным лимфаденитом, лабораторными маркерами воспаления, по характеру больше напоминающего бактериальное) и по типу генерализованной инфекции, в нашем случае, с печеночными проявлениями (цитоллиз, гепатоспленомегалия), продолжительной интоксикацией, реакцией иммунной системы (лимфоцитоз). Это предположение требует дальнейшего изучения, поскольку отдаленные последствия перенесенной активной ВЭБ-инфекции пока мало предсказуемы. К сожалению, уже доказано, что этот вирус ассоциирован и с различными видами лимфом, и с назофарингеальной карциномой, и с рассеянным склерозом, и с аутоиммунными гепатитами, и пр.

### Заключение

Наше исследование показало, что поражение печени при ИМН регистрируется у 40% детей, нуждающихся в стационарном лечении. Клиника таких вариантов ИМН отличается более продолжительной лихорадкой и гепатоспленомегалией, а результаты лабораторных исследований демонстрируют более выраженный лейкоцитоз, лимфоцитоз и тромбоцитопению, чем у детей группы сравнения. Такие пациенты нуждаются в лабораторном и инструментальном контроле состояния гепатобилиарной системы и соответствующей патогенетической терапии.

## Литература

1. Méndez-Sánchez, Nahum. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection / Nahum Méndez-Sánchez, Cecilia Aguilar-Domínguez, Norberto C. Chávez-Tapia, Misael Uribe // *Annals of Hepatology*. — 2005. — Vol. 4, Iss. 3. — Pp. 205–209.
2. Petrova, M. Epstein-Barr virus: Silent companion or causative agent of chronic liver disease? / M. Petrova, V. Kamburov // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16, Iss. 33. — Pp. 4130–4134.
3. Bunchorntavakul, Chalermrat. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Chalermrat Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.
4. Вирусы группы герпеса и поражения печени / Г. Г. Тольян [и др.] // *Лечебное дело*. — 2009. — № 2. — С. 4–11.
5. Vento, Sandro. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? / Sandro Vento, Francesca Cainelli // *Autoimmunity Reviews*. — 2004. — Vol. 3, Iss. 1. — Pp. 61–69.
6. Case Report: A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Acute Liver Failure Requiring Hematopoietic Cell Transplantation After Emergent Liver Transplantation [Электронный ресурс] / Koji Nakajima, Eitaro Hiejima1, Hiroshi Nihira [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825806> (дата обращения: 29.08.2023).
7. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis [Электронный ресурс] / Jianhua Hu, Xiaoli Zhang, Guodong Yu [et al.] // *BMC Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 19, Iss. 94. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1021-1> (дата обращения: 29.08.2023).
8. Da Cunha, Teresa. Epstein-Barr Virus Reactivation Causing Cholestatic Hepatitis [Электронный ресурс] / T. Da Cunha, Sheena Mago, Roopjeet K. Bath // *Cureus*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 4. — DOI: [10.7759/cureus.24552](https://doi.org/10.7759/cureus.24552) (дата обращения: 29.08.2023).
9. Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2 / P. Moss // *Nature immunology*. — 2022. — Vol. 23. — Pp. 186–193.
10. Kudlay, D. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19 [Электронный ресурс] / D. Kudlay, I. Kofiadi, M. Khaitov // *Vaccines (Basel)*. — 2022. — Vol. 10, Iss. 2. — DOI: [10.3390/vaccines10020242](https://doi.org/10.3390/vaccines10020242) (дата обращения: 29.08.2023).
11. Hermens, J. Maret. Role of T cells in severe COVID-19 disease, protection and long term immunity / Julia Maret Hermens, Can Kesmir // *Immunogenetics*. — 2023. — Vol. 75, Iss. 3. — Pp. 295–307.
12. Реактивация герпес-вирусов — одна из возможных причин развития post-COVID-19 / С.В. Халиуллина, [и др.] // *Вопросы практической педиатрии*. — 2023. — Т. 18, № 3. — С. 100–107.
13. Rutkowska, M. Epstein Barr Virus Hepatitis — A Mild Clinical Symptom or a Threat? [Электронный ресурс] / M. Rutkowska, M. Pokorska-Śpiwak // *Vaccines*. — 2023. — Vol. 11, Iss. 6. — DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11061119> (дата обращения: 29.08.2023).
14. Bunchorntavakul, Ch. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Ch. Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.

## References

1. Méndez-Sánchez, Nahum. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection / Nahum Méndez-Sánchez, Cecilia Aguilar-Domínguez, Norberto C. Chávez-Tapia, Misael Uribe // *Annals of Hepatology*. — 2005. — Vol. 4, Iss. 3. — Pp. 205–209.
2. Petrova, M. Epstein-Barr virus: Silent companion or causative agent of chronic liver disease? / M. Petrova, V. Kamburov // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16, Iss. 33. — Pp. 4130–4134.
3. Bunchorntavakul, Chalermrat. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Chalermrat Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.
4. Virusy gruppy herpesa i porazhenija pecheni / G. G. Toltjan, G. I. Storozhakov, I. G. Fedorov [i dr.] // *Lechebnoe delo*. — 2009. — № 2. — S. 4–11.
5. Vento, Sandro. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? / Sandro Vento, Francesca Cainelli // *Autoimmunity Reviews*. — 2004. — Vol. 3, Iss. 1. — Pp. 61–69.
6. Case Report: A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Acute Liver Failure Requiring Hematopoietic Cell Transplantation After Emergent Liver Transplantation [Jelektronnyj resurs] / Koji Nakajima, Eitaro Hiejima1, Hiroshi Nihira [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.825806> (data obrashhenija: 29.08.2023).
7. Epstein-Barr virus infection is associated with a higher Child-Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis [Jelektronnyj resurs] / Jianhua Hu, Xiaoli Zhang, Guodong Yu [et al.] // *BMC Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 19, Iss. 94. — DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1021-1> (data obrashhenija: 29.08.2023).
8. Da Cunha, Teresa. Epstein-Barr Virus Reactivation Causing Cholestatic Hepatitis [Jelektronnyj resurs] / T. Da Cunha, Sheena Mago, Roopjeet K. Bath // *Cureus*. — 2022. — Vol. 14, Iss. 4. — DOI: [10.7759/cureus.24552](https://doi.org/10.7759/cureus.24552) (data obrashhenija: 29.08.2023).
9. Moss, R. The T cell immune response against SARS-CoV-2 / P. Moss // *Nature immunology*. — 2022. — Vol. 23. — Pp. 186–193.
10. Kudlay, D. Peculiarities of the T Cell Immune Response in COVID-19 [Jelektronnyj resurs] / D. Kudlay, I. Kofiadi, M. Khaitov // *Vaccines (Basel)*. — 2022. — Vol. 10, Iss. 2. — DOI: [10.3390/vaccines10020242](https://doi.org/10.3390/vaccines10020242) (data obrashhenija: 29.08.2023).
11. Hermens, J. Maret. Role of T cells in severe COVID-19 disease, protection and long term immunity / Julia Maret Hermens, Can Kesmir // *Immunogenetics*. — 2023. — Vol. 75, Iss. 3. — Pp. 295–307.
12. Reaktivacija herpesvirusov — odna iz vozmoznyh pricin razvitija post-COVID-19 / S. V. Haliullina, V. A. Anohin, Ju. A. Raimova [i dr.] // *Voprosy prakticheskoj pediatrii*. — 2023. — T. 18, № 3. — S. 100–107.
13. Rutkowska, M. Epstein Barr Virus Hepatitis — A Mild Clinical Symptom or a Threat? [Jelektronnyj resurs] / M. Rutkowska, M. Pokorska-Śpiwak // *Vaccines*. — 2023. — Vol. 11, Iss. 6. — DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11061119> (data obrashhenija: 29.08.2023).
14. Bunchorntavakul, Ch. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver / Ch. Bunchorntavakul, K. Rajender Reddy // *Gastroenterology Clinics of North America*. — 2020. — Vol. 49, Iss. 2. — Pp. 331–346.

*Авторский коллектив:*

*Халиуллина Светлана Викторовна* — профессор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, профессор кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

*Якупова Фарида Мугарисовна* — доцент кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, к.м.н.; тел.: 8(843)267-80-71, e-mail: faridalet@mail.ru

*Насырова Эльмира Ильдаровна* — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, врач-стажер Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: luxan7@mail.ru

*Михайлова Кристина Васильевна* — ординатор кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; тел.: 8(843)236-78-92, e-mail: 1830061999@mail.ru

*Раимова Юлия Алексеевна* — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, врач Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: july\_rai@mail.ru

*Назарова Ольга Александровна* — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-877-88-02, e-mail: nazarovaoa76@mail.ru

*Анохин Владимир Алексеевич* — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru



## РЕАКТИВАЦИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА И ЭПШТЕЙНА – БАРР, ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

Т.В. Антонова<sup>1</sup>, О.Е. Побегалова<sup>1</sup>, О.В. Горчакова<sup>1</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, О.С. Юдинцева<sup>1</sup>, Д.А. Лиознов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

### Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus 6, and Epstein-Barr virus infections after hemapoietic stem cell transplantation in children

T.V. Antonova<sup>1</sup>, O.E. Pobegalova<sup>1</sup>, O.V. Gorchakova<sup>1</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, O.S. Yudinceva<sup>1</sup>, D.A. Lioznov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель:* оценить частоту реактивации цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа, вируса Эпштейна – Барр у детей в течение 60 дней после трансплантации.

*Материалы и методы:* исследование выполнено на базе клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Проанализированы 95 историй болезни пациентов детского возраста, которым в 2021 г. была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Изучены данные инфицированности герпес-вирусами до трансплантации, частота и сроки реактивации вирусов после трансплантации. В проспективной части обследованы 35 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Перед трансплантацией обследовали на маркеры цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа и вируса Эпштейна – Барр IgM, IgG методом иммуноферментного анализа, наличие вiremии методом полимеразной цепной реакции. Методом количественной полимеразной цепной реакции в крови определяли ДНК герпес-вирусов в день трансплантации, через 10, 20, 30 и 60 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Количество копий ДНК вируса рассчитывали на 10<sup>5</sup> клеток. Результаты обработаны с помощью пакета программы SPSS Statistics 22.

*Результаты:* из 95 детей перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток оказались инфицированы цитомегаловирусом 36 из 47, вирусом Эпштейна – Барр 17 из 27 обследованных. У 3 из 25 детей обнаружена ДНК вируса герпеса человека 6 типа.

Реактивация герпес-вирусов происходила преимущественно в ранние сроки до 60 дней в сравнении со 100 днями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Реактивация вируса герпеса чело-

#### Abstract

*Study objective:* to evaluate frequency of CMV, HHV-6, and EBV reactivation in children within 60 days after HSCT.

*Materials and methods:* The study was carried out in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We analyzed 95 medical records of pediatric patients who underwent HSCT in 2021. Pretransplant serostatus for CMV, EBV, HHV-6 was studied, as well as the frequency and timing of virus reactivation after transplantation. In the prospective part, 35 children aged from 1 to 17 years were enrolled. The pretransplant evaluation included detection of anti-CMV, anti-HHV-6, and anti-EBV IgM and IgG by ELISA, and blood PCR for viremia. DNA of herpes viruses was identified by quantitative blood PCR on the day of HSCT, and then 10, 20, 30 and 60 days after HSCT. The number of viral DNA copies was calculated per 10<sup>5</sup> cells. Statistical analysis was carried out using SPSS Statistics 22 software package.

*Results:* On pre-transplant evaluation, 47 of 95 pediatric patients were tested for CMV with positive result in 36 children, 27 patients were tested for EBV and 17 were positive. HHV-6 DNA was detected in 3 of 25 patients.

Mostly, reactivation of herpes viruses occurred in the early period up to 60 days. HHV-6 reactivation was observed on average 25 ± 4 days after transplantation, significantly earlier than for CMV and EBV.

In a prospective study, reactivation of CMV, HHV-6, and EBV was revealed in 28 (80%) patients within 60 days of transplantation, with a maximum number of patients in 20 days after HSCT.

A trend toward an increase in CMV and HHV-6 concentration in blood was observed on days 10 and 20 after HSCT, with a maximum viral load of HHV-6 and minimal EBV replicative activity. Clinically significant manifestations of herpesvirus infection were diagnosed in 19 (54.3%) patients.



века 6 типа в среднем наблюдалась на  $25 \pm 4$  день после трансплантации, что достоверно раньше, чем цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр.

В проспективном исследовании реактивация цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа и вируса Эпштейна – Барр обнаружена у 28 (80%) пациентов в течение 60 дней после трансплантации, максимально через 20 дней.

Тенденция к повышению концентрации цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа в крови отмечена на 10-й и 20-й дни после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с максимальной вирусной нагрузкой вируса герпеса человека 6 типа, при минимальной репликативной активности вируса Эпштейна – Барр. Клинически значимые проявления герпес-вирусной инфекции за время наблюдения диагностированы у 19 (54,3%) пациентов.

**Заключение:** выявлена высокая серопозитивность у детей к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна – Барр до проведения трансплантации. Реактивация герпес-вирусов происходит в ранние сроки – на 20-й день после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, преобладает вирус герпеса человека 6 типа моно- и микст-инфекция с тенденцией к увеличению вирусной нагрузки.

**Ключевые слова:** герпес-вирусные инфекции, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6 типа, вирус Эпштейна – Барр у детей, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, посттрансплантационный период до 60 дней.

## Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) представляет собой метод лечения гематологических, онкологических и других заболеваний. Широкое применение этого метода в педиатрической практике обусловлено увеличением онкологической заболеваемости в детском возрасте. В 2020 г. среди заболеваний лимфатической и кроветворной ткани доля детей составила 6,5%. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детского населения гемобластозы выявлены в 48,6% случаев; причем в младших возрастных группах (0–4 года – 46,9%, 5–9 лет – 54,3% случаев) [1].

С применением ТГСК связано повышение эффективности лечения онкогематологических и ряда других заболеваний как взрослых, так и детей. Одновременно эта процедура сопровождается высоким риском в отношении неинфекционных и инфекционных осложнений. Среди последних особое место занимают герпес-вирусные инфекции в связи с глобальным распространением, множественными путями передачи, пожизненной персистенцией вирусов в организме человека.

Важно отметить, что первичное инфицирование герпес-вирусами происходит преимущественно в детстве, в том числе еще до рождения или во время родов [2]. По мере взросления число серопо-

*Conclusion: High seropositivity for CMV and EBV was revealed in children before transplantation. Herpes viruses reactivation occurs early in post-transplant period, on the 20th day after HSCT, HHV-6 in forms of mono- and mixed infection predominates with a trend toward increasing viral load.*

**Key words:** herpesvirus infections, CMV, HHV-6, EBV in children, hematopoietic stem cell transplantation, post-transplantation period up to 60 days.

зитивных увеличивается. На примере цитомегаловируса (ЦМВ) продемонстрировано, что в возрастной группе 10–12 лет инфицированы 68% детей, среди подростков в возрасте 14–16 лет – 73%, практически совпадая с показателем у взрослых [3].

Актуальность герпес-вирусных инфекций при ТГСК у детей подтверждается данными литературы. Так, показана высокая частота их реактивации у серопозитивных детей после ТГСК: 30–80% для вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) [4], до 80% для ЦМВ [5]. При этом регистрируют как манифестные заболевания с клиническими проявлениями, так и лишь лабораторные признаки реактивации, включая микст-инфекции (виремия, антигенемия) [2].

Реактивация происходит преимущественно в раннем посттрансплантационном периоде и связана с развитием разнообразных клинических проявлений – неприживление трансплантата, риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гипофункция трансплантата и др. [6–8]. Кроме того, реактивация вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) ассоциирована с развитием специфического осложнения – лимфопролиферативного заболевания после трансплантации от аллогенного донора (алло-ТГСК) [9, 10, 11], что также требует контроля уровня виремии и прове-

дения терапии с целью профилактики даже в отсутствие клинической манифестации инфекции.

Обсуждается влияние ВГЧ-6 на течение посттрансплантационного периода. Реактивация ВГЧ-6 на 30-й день после ТГСК рассматривается как прогностический фактор развития острой реакцией «Трансплантат против хозяина» РТПХ [12]. Несмотря на то, что реактивация ВГЧ-6 происходит у 30–50% пациентов после ТГСК, при анализе 100-дневного периода после трансплантации у детей реактивация ВГЧ-6 не была ассоциирована с общей выживаемостью, безрецидивной выживаемостью, безрецидивной смертностью, не влияла на время приживления трансплантата. Вместе с тем, ВГЧ-6-виремия была значимо ассоциирована с РТПХ [13], осложнениями со стороны ЦНС [14].

Помимо факта реактивации инфекции, представляет интерес оценка уровня виремии и его связь с развитием клинических проявлений.

Среди факторов риска выделяют вид трансплантации (наиболее высокий риск при трансплантации клеток пуповинной крови [4], трансплантация от серонегативного донора серопозитивному реципиенту, трансплантация от неродственного или не полностью совместимого донора [15], синдром быстрого приживления трансплантата (pre-engraftment syndrome) [16].

В настоящее время существует несколько вариантов терапии ЦМВ-инфекции (противовирусные препараты, ЦМВ-гипериммунный глобулин) [17], однако сохраняется проблема отсутствия эффективных препаратов в отношении ВГЧ-6 и ВЭБ. Еще одну проблему для реципиентов ТГСК детского возраста представляют ограничения к назначению противовирусных препаратов детям [18]. Так, доказавший свою эффективность в качестве профилактики и превентивной терапии ЦМВ-инфекции у взрослых летефовирус может применяться у детей только «off-label», однако клинические исследования демонстрируют его безопасность и эффективность у детей [19].

**Цель исследования** – оценить частоту реактивации инфекций, вызванных ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ, у детей в течение 60 дней посттрансплантационного периода.

#### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплатнологии (НИИ ДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. академика И.П. Павлова. В ретроспективной части исследования проанализированы 95 историй болезни пациентов детского возраста, которым в 2021 г. была выполнена

ТГСК. Изучены данные предтрансплантационного обследования в отношении герпес-вирусных инфекций, имеющих наибольшее значение в развитии осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, а также частота и сроки реактивации вирусов после выполнения ТГСК.

В проспективной части исследования обследованы 35 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, которым ТГСК выполнена в 2023 г. Перед трансплантацией проводили серологическое обследование на наличие маркеров ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ с определением IgM и IgG методом ИФА, наличие виремии определяли методом ПЦР в крови. В раннем посттрансплантационном периоде всем пациентам методом количественной ПЦР определяли ДНК возбудителей герпес-вирусных инфекций в крови по графику: в день трансплантации ( $\Delta - 0$ ), затем через 10 ( $\Delta - 10$ ), 20 ( $\Delta - 20$ ), 30 ( $\Delta - 30$ ) и 60 ( $\Delta - 60$ ) дней после ТГСК. Количество копий ДНК вируса в крови рассчитывали на  $10^5$  клеток.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программы SPSS Statistics 22.

#### Результаты исследования

В ретроспективной части обследованы 95 пациентов, из них 57 (60%) мужского пола, средний возраст –  $7,6 \pm 0,4$  лет.

Как видно на рисунке 1, в спектре диагнозов, по поводу которых проведена ТГСК, преобладали острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, нейробластома.

Миелоаблативный режим кондиционирования применяли у 70 (73,7%) больных. Аллогенная трансплантация от полностью совместимого родственного донора была выполнена 12 (12,6%) пациентам, гаплоидентичного родственного донора – 44 (46,3%), аутологичная трансплантация – 28 (29,5%), аллогенная неродственная трансплантация – 11 (11,6%) больным.

При обследовании перед выполнением ТГСК оказались инфицированы ЦМВ 36 пациентов (из 47 обследованных), у 1 из них имелись лабораторные признаки реактивации (IgM + к ЦМВ). Серопозитивны к ВЭБ (по наличию IgG) 17 пациентов из 27 обследованных, у 1 была реактивация ВЭБ инфекции (ПЦР +). Серологическое обследование на ВГЧ-6 выполнено лишь 2 пациентам, с отрицательным результатом. Методом ПЦР репликация ВГЧ-6 обнаружена у 3 детей из 25 обследованных (12%).

В течение 100 дней после ТГСК (ранний посттрансплантационный период) методом ПЦР были обследованы 68 пациентов на ЦМВ, 40 пациентов на ВГЧ-6 и 41 пациент на ВЭБ.

В связи с целью исследования проанализированы также результаты обследования детей методом ПЦР в течение первых 60 дней после ТГСК, результаты представлены в таблице 1.

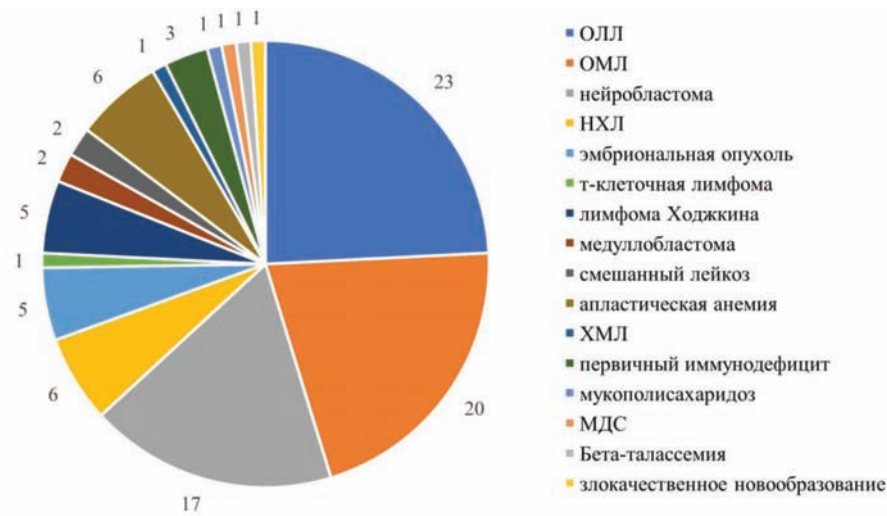


Рис. 1. Клинические диагнозы у детей, которым проведена ТГСК

Таблица 1

Число пациентов с реактивацией герпес-вирусов (абс., n) и % от числа обследованных (nn) в период до 60-го дня и до 100-го дня после ТГСК

Период после ТГСК	ЦМВ		ВГЧ-6		ВЭБ	
	n / nn	%	n / nn	%	n / nn	%
До 60 дней	28 / 67	41,8	17 / 39	43,6	12 / 39	30,8
До 100 дней	29 / 68	42,6	19 / 40	47,5	17 / 41	41,5

Как видно из данных таблицы 1, преимущественно реактивация ЦМВ и ВГЧ-6 происходила в период до 60 дней от момента трансплантации.

Частота реактивации различных герпес-вирусов в виде моно- и микст-инфекции представлена на рисунке 2; преимущественно регистрировали моно- и сочетанную инфекцию ЦМВ и ВГЧ-6 (всего у 27 человек, 69,2%).

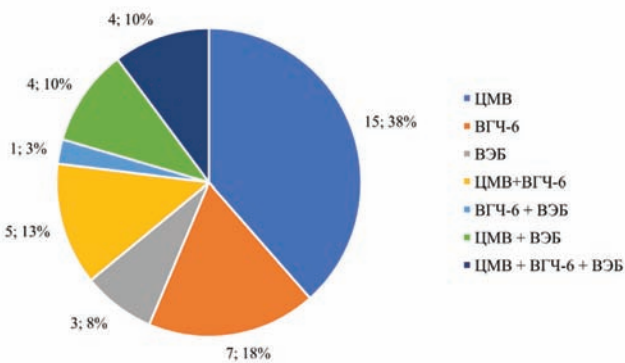


Рис. 2. Частота реактивации различных герпес-вирусов в виде моно- и микст-инфекции в период до 60 дней после ТГСК

Средний срок от выполнения ТГСК до реактивации герпес-вирусов составил  $31 \pm 2$  дня, при этом для ВГЧ-6 данный показатель составил  $25 \pm 4$  дней, что

было достоверно раньше, чем для ЦМВ ( $41 \pm 5$  дней,  $p = 0,002$ ) и для ВЭБ ( $43 \pm 3$  дня,  $p = 0,001$ ).

На частоту реактивации герпес-вирусной инфекции не оказывали влияние режим кондиционирования, вид ТГСК и наличие гематологического заболевания. Возраст также не влиял на реактивацию герпес-вирусов (средний возраст пациентов с реактивацией и без реактивации вирусов составил  $8,2 \pm 5,2$  лет и  $7,7 \pm 4,9$  лет соответственно,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что до трансплантации преимущественно выявлена инфицированность детей ЦМВ. В отношении ВГЧ-6 недостаточно данных. Реактивация в посттрансплантационном периоде ЦМВ и ВГЧ-6 в основном происходила в период до 60 дней от ТГСК. Ранняя реактивация зарегистрирована для ВГЧ-6 (в среднем на 25-й день от трансплантации).

В проспективную часть исследования включены 35 пациентов, из них 22 мальчика (62,9%). Средний возраст на момент трансплантации составил  $9,7 \pm 0,9$  лет, средний возраст впервые установленного онкологического и гематологического диагноза —  $7,5 \pm 0,9$  лет. У 28 пациентов (80%) ТГСК была выполнена впервые, повторно — у 7 человек.

Среди диагнозов, по поводу которых выполнена трансплантация, преобладали заболевания онкогематологического профиля (26 из 35, 74%): острый лимфобластный лейкоз, острый миелоид-

ный лейкоз, острый лейкоз смешанного фенотипа, Т-клеточная лимфома, кроме того, единичные случаи — нейробластома, апластическая анемия и др.

Миелоаблативный режим кондиционирования получили 26 пациентов (74%). Преимущественно была выполнена родственная алло-ТГСК, в том числе гапло-ТГСК (у 32 из 35 пациентов — 89%).

В период наблюдения (до 60 дней после ТГСК) у пациентов выявлены следующие осложнения. Фебрильная нейтропения у 25 (71,4%) больных, медиана времени ее появления составила 3 дня (1; 13 дней); мукозит ротовой полости наблюдался у 20 больных (57,1%), медиана времени появления — 7 дней (4; 14) и мукозит ЖКТ — у 10 (28,6%) больных, медиана времени возникновения — 5 дней (3; 6). Веноокклюзионная болезнь печени развилась у 4 (11,4%) больных в более поздние сроки (медиана 23 (16; 29) дней), острая РТПХ — у 11 (31,4%) больных через 27 (25; 49) дней. Обращает на себя внимание развитие большинства осложнений в сроки до 20 дней после ТГСК.

Как видно из данных таблицы 2, серопревалентность к ЦМВ составила 100% у 28 обследованных, признаки реактивации (наличие IgM) были обнаружены лишь в 2 случаях. Наличие маркеров ВЭБ-инфекции позволило судить о большой частоте серопревалентности — у 18 из 19 обследованных пациентов, из них в 1 случае обнаружены признаки активации (наличие IgM). Обращает на себя внимание крайне низкая частота серологического обследования на ВГЧ-6, в связи с чем трудно судить о частоте предшествующей ТГСК инфицированности данным возбудителем.

По результатам обследования в посттрансплантационном периоде (до 60 дней после ТГСК) лабораторные признаки реактивации герпес-вирусных инфекций (положительная ПЦР) были обнаружены у 28 (80%) пациентов. При оценке частоты реактивации герпес-вирусов в каждой временной точке (рис. 3) максимальное число реактиваций (30), включая микст-инфекции, зарегистрировано через 20 дней после трансплантации у 23 пациентов.

Прослеживая частоту репликации ЦМВ, следует отметить, что в 3 случаях выявлена положительная ПЦР в день ТГСК, затем на 10-й и 20-й дни после трансплантации число пациентов с репликативной активностью ЦМВ увеличивалось соответ-

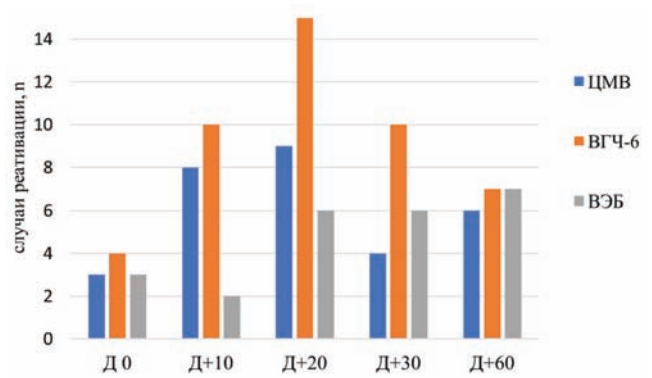


Рис. 3. Динамика регистрации случаев реактивации ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ в посттрансплантационном периоде

ственно на 6 и 4 новых случаев. На 30-й день у 3 пациентов сохранялась реактивация вируса, в 1 случае была впервые выявлена репликация вируса, при этом у 4 пациентов ПЦР стала отрицательной. Через 60 дней обнаружен 1 новый случай реактивации ЦМВ. Виремия ЦМВ на протяжении всего периода наблюдения зарегистрирована у 1 пациента, при этом максимальная вирусная нагрузка 3070 копий/10<sup>5</sup> клеток наблюдалась через 20 дней после ТГСК.

В каждой временной точке прослеживалось максимальное число случаев репликации ВГЧ-6 (см. рис. 3), которая обнаружена у 4 пациентов в день трансплантации, причем через 10 дней после ТГСК выявлены еще 8 пациентов и через 20 дней впервые репликация обнаружена у 9 пациентов. Через 30 дней у 7 пациентов сохранялась репликация ВГЧ-6 и у 2 пациентов была впервые выявлена. Через 60 дней у 4 пациентов репликация ВГЧ-6 сохранялась, у 1 выявлена впервые.

Обращает на себя внимание обнаружение реактивации одновременно нескольких герпес-вирусов (табл. 3). Реактивация моноинфекций выявлена у 17 пациентов и сочетанных инфекций у 11 пациентов. Наиболее частой была реактивация ВГЧ-6 в виде как моно-, так и микст-инфекции (у 8 и 10 пациентов соответственно)

Клинически значимые проявления герпес-вирусной инфекции за время наблюдения встречались у 19 (54,3%) пациентов (рис. 4). С наибольшей частотой регистрировали поражение легких, ви-

Таблица 2

#### Результаты обследования на маркеры герпес-вирусов перед ТГСК

Маркеры вирусов	IgM	IgG	ПЦР	Инфицированы/реактивация
	выявлены у пациентов / из числа обследованных (n)			
ЦМВ	2 / 28	28 / 28	1 / 30	28 / 2
ВГЧ-6	0 / 2	1 / 4	1 / 26	1
ВЭБ	1 / 24	18 / 19	0 / 30	18 / 1



**Реактивация моно- и микст-инфекций (положительная ПЦР) в течение 60 дней после трансплантации (число пациентов)**

Положительная ПЦР	Δ+0	Δ+10	Δ+20	Δ+30	Δ+60	Всего
ЦМВ	1	5	4	1	0	5
ВГЧ-6	3	5	8	5	0	8
ВЭБ	2	0	4	3	1	4
ЦМВ + ВГЧ-6	1	3	5	2	2	5
ЦМВ + ВЭБ	1	0	0	0	1	1
ВГЧ-6 + ВЭБ	0	2	2	2	2	2
ЦМВ + ВГЧ-6 + ВЭБ	0	0	0	1	3	3
Всего						28

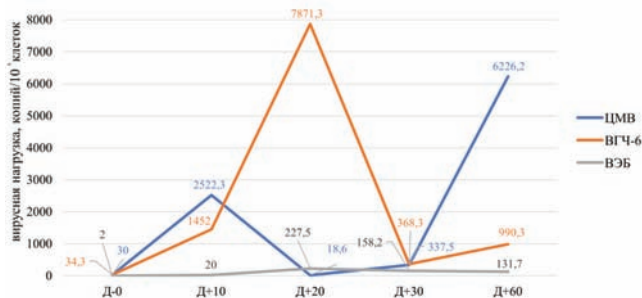


**Рис. 4.** Клинические проявления герпес-вирусных инфекций у детей в посттрансплантационном периоде (до 60 дней после ТГСК)

рус-ассоциированный геморрагический цистит (каждое проявление у 8 пациентов), поражение костного мозга, проявившееся двух-/трехростковой цитопенией.

В этиологии геморрагического цистита преобладала ЦМВ-инфекция (5 пациентов, в том числе 1 с микст-инфекцией ЦМВ + ВГЧ-6), в этиологии поражения легких — ВГЧ-6 (6 пациентов, 1 из них в сочетании ВГЧ-6 + ВЭБ). У 3 пациентов отмечалось поражение костного мозга вследствие активации ВГЧ-6 (подтверждено по результатам ПЦР костного мозга).

На рисунке 5 представлена динамика средних показателей вирусной нагрузки ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ в течение 60 дней после ТГСК.



**Рис. 5.** Динамика вирусной нагрузки герпес-вирусов

Как видно из рисунка 5, тенденция к повышению концентрации ДНК ЦМВ и ВГЧ-6 отмечена на 10-й и 20-й дни после ТГСК соответственно, с максимальной вирусной нагрузкой ВГЧ-6 и минимальной репликативной активности ВЭБ.

#### Заключение

В детском возрасте регистрируют высокую инфицированность представителями герпес-вирусов, серопревалентность к ЦМВ в ретроспективной и проспективной группах реципиентов трансплантата составила 76,6% и 100% соответственно. Реактивация в посттрансплантационном периоде ЦМВ и ВГЧ-6 преимущественно происходила в период до 60 дней от ТГСК. Ранняя реактивация зарегистрирована для ВГЧ-6 — в среднем на  $25 \pm 4$  день после трансплантации, что достоверно раньше, чем ЦМВ и ВЭБ. Ранняя реактивация ВГЧ-6 согласуется с данными, опубликованными G. Naidar et al. (2020) [4], которые обнаружили реактивацию ВГЧ-6 у 30–80% реципиентов в первые 2–6 недель после ТГСК.

Эти данные подтверждают результаты по проспективной части исследования. По результатам обследования в посттрансплантационном периоде (до 60 дней после ТГСК) лабораторные признаки реактивации герпес-вирусных инфекций (положительная ПЦР) были обнаружены у 28 (80%) пациентов. Максимальное число — 23 пациента с реактивацией вирусов зарегистрированы через 20 дней после трансплантации. Тенденция к повышению концентрации вирусов ЦМВ и ВГЧ-6 в крови отмечена на 10-й и 20-й дни после ТГСК, с максимальной вирусной нагрузкой ВГЧ-6, при минимальной репликативной активности ВЭБ. Наиболее частой была реактивация ВГЧ-6 в виде как моно-, так и микст-инфекции (у 8 и 10 пациентов соответственно). Клинически значимые проявления герпес-вирусной инфекции за время наблюдения встречались у 19 (54,3%) пациентов.

Широкая распространенность персистенции ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ у детей и высокая частота их реактивации в посттрансплантационном периоде ТГСК определяют необходимость совершенствования тактики ведения онкогематологических больных. К таким подходам следует отнести оценку серопозитивности к герпес-вирусам до проведения трансплантации, с обязательным обследованием на наличие маркеров ВГЧ-6, и проведение мониторинга реактивации этих возбудителей после ТГСК. Отдельного решения требует вопрос противовирусной терапии ЦМВ-, ВГЧ-6- и ВЭБ-инфекций у детей.

#### Литература

- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
- Викулов, Г.Х. Герпес-вирусные инфекции у детей: распространенность, заболеваемость, клинические формы и алгоритм ведения / Г.Х. Викулов, И.В. Орадовская, Л.В. Колобухина // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т.17, № 6. — С. 126–140.
- Дубоносова, Е.Ю. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности / Е.Ю. Дубоносова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2021. — Т.18, №6. — С. 451–459.
- Haidar G, Morris M, Kotton C, et al. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. *Emerging Transplant Infections*. 2020 Jan; 1-27.
- Şeflek B, Gümüş H, Çimentepe M, et al. Monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cukurova Medical Journal*. 2023; 48 (2): 432-440.
- Ширяев, С.Н. Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / С.Н. Ширяев [и др.] // Онкогематология. — 2014. — № 2. — С. 45–52.
- Дмитрова, А.А. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения / А.А. Дмитрова [и др.] // Трансплантология. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 210–225.
- Gomez-Centurión I, Rojas RMM, Bailén R, et al., Poor graft function after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *transplantation of cyclophosphamide*. *Ann Hematol*. 2023 Jun; 102(6): 1561-1567.
- Kim BK, Kang HJ, Hong KT, et al. Successful preemptive therapy with single-dose rituximab for Epstein-Barr virus infection to prevent post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020 Aug; 22(4): e13370.
- Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. *Hematol Oncol*. 2023 Jun; 41(1): 48-56.
- Quintanilla-Martinez L, Swerdlow S, Toussaint T, et al. New concepts in EBV-associated B, T and NK-cell lymphoproliferative diseases. *The Virchow Archive*. 2023 Jan; 482 (1): 227-244.
- Goto M., Yoshizawa S., Katagiri S. et al., Reactivation of human herpes virus 6 on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can predict acute graft versus host disease of 2-4 degrees. *Transpl Infect Dis*. 2014 Jun;16(3):440-9.
- Pawlowska AB, Karras NA, Liu H, et al. Reactivation of human herpesvirus 6 in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23(1): e13453.
- Yoshimoto G, Mori U, Kato K, et al. 6-encephalitis/myelitis associated with the human herpes virus, simulating pain syndrome caused by a calcineurin inhibitor, recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Dec; 24 (12): 2540-2548.
- Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 8(4): e14172.
- Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155-2163.
- Chen GL, Shpal EJ. Another agent against cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2023 May; 133 (10): e170282
- Heston SM, Young RR, Tanaka JS, et al. Risk Factors for CMV Viremia and Treatment-Associated Adverse Events Among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec; 9(2): ofab639.
- Styczyński T, Sadlok J, Richert-Przygońska M, Czyżewski K. Letemovir use in children after hematopoietic cell transplantation: summary of reported. *Acta Haematologica Polonica*. 2023 Feb; 54(1): 31-35.

#### References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow, 2021. — 252 p. (In Russian).
- Vikulov G.Kh., Oradovskaya I.V., Kolobukhina L.V. *Voprosy-prakticheskoy-pediatrii*. 2022, volume 17, No 6, p. 126–140 (in Russian).
- Dubonosova E.Yu., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., et al. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2021; 18(6): 451–459 (In Russian).
- Haidar G, Morris M, Kotton C, et al. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation. *Emerging Transplant Infections*. 2020 Jan; 1-27.
- Şeflek B, Gümüş H, Çimentepe M, et al. Monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cukurova Medical Journal*. 2023; 48 (2): 432-440.
- Shiryayev S.N., Stancheva N.V., Morozova E.V., et al. *Onkologematologiya*. 2014. — №2. — С. 45-52 (In Russian).
- Dmitrova A.A., Drovkov M. Yu., Tupoleva T.A., Savchenko V.G. *Transplantologiya*. 2022. — Т. 14, №2. — С. 210-225. (In Russian).
- Gomez-Centurión I, Rojas RMM, Bailén R, et al., Poor graft function after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *transplantation of cyclophosphamide*. *Ann Hematol*. 2023 Jun; 102(6): 1561-1567.
- Kim BK, Kang HJ, Hong KT, et al. Successful preemptive therapy with single-dose rituximab for Epstein-Barr virus infection to prevent post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020 Aug; 22(4): e13370.

10. Gross TG, Rubinstein JD. Post-transplant lymphoproliferative disease in children, adolescents, and young adults. *Hematol Oncol*. 2023 Jun; 41(1): 48-56.
11. Quintanilla-Martinez L, Swerdlow S, Toussaint T, et al. New concepts in EBV-associated B, T and NK-cell lymphoproliferative diseases. *The Virchow Archive*. 2023 Jan; 482 (1): 227-244.
12. Goto M, Yoshizawa S, Katagiri S, et al. Reactivation of human herpes virus 6 on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can predict acute graft versus host disease of 2-4 degrees. *Transpl Infect Dis*. 2014 Jun; 16(3): 440-9.
13. Pawlowska AB, Karras NA, Liu H, et al. Reactivation of human herpesvirus 6 in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23(1): e13453.
14. Yoshimoto G, Mori U, Kato K, et al. 6-encephalitis/myelitis associated with the human herpes virus, simulating pain syndrome caused by a calcineurin inhibitor, recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018 Dec; 24 (12): 2540-2548.
15. Jaing TH, Chang TY, Chen SH, et al. Factors associated with cytomegalovirus infection in children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 8(4): e14172.
16. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155-2163.
17. Chen GL, Shpal EJ. Another agent against cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2023 May; 133 (10): e170282
18. Heston SM, Young RR, Tanaka JS, et al. Risk Factors for CMV Viremia and Treatment-Associated Adverse Events Among Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec; 9(2): ofab639.
19. Styczyński T, Sadlok J, Richert-Przygońska M, Czyżewski K. Letermovir use in children after hematopoietic cell transplantation: summary of reported. *Acta Haematologica Polonica*. 2023 Feb; 54(1): 31-35.

---

*Авторский коллектив:*

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

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

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

*Зубаровская Людмила Степановна* — руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)3386224, e-mail zubarovskaya\_ls@mail.ru

*Югинцева Олеся Сергеевна* — аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева, врач-педиатр отделения трансплантации костного мозга № 1 для детей Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)3386224; E-mail olesyayudinceva@gmail.com

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



# ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Е.Н. Ильинских<sup>1</sup>, О.В. Воронкова<sup>1</sup>, К.В. Самойлов<sup>1</sup>, А.В. Семенова<sup>1</sup>, Р.Р. Хасанова<sup>1</sup>,  
Ю.И. Буланьков<sup>2</sup>, В.Н. Некрасов<sup>2</sup>, Е.И. Петрова<sup>1</sup>, Г.Н. Колганова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

## Study of the diagnostic and prognostic value of parameters of cytokine profile, oxidative stress and cytogenetic abnormalities in patients with tick-borne infections

E.N. Ilyinskikh<sup>1</sup>, O.V. Voronkova<sup>1</sup>, K.V. Samoylov<sup>1</sup>, A.V. Semenova<sup>1</sup>, R.R. Hasanova<sup>1</sup>, Yu.I. Bulankov<sup>2</sup>, V.N. Nekrasov<sup>2</sup>,  
E.I. Petrova<sup>1</sup>, G.N. Kolganova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель:** оценка параметров цитокинового профиля, а также отдельных биомаркеров гемограммы, цитогенетических нарушений и окислительного стресса для определения их взаимосвязи с клинической симптоматикой и выявления ранних прогностических факторов лихорадочной формы клещевого энцефалита по сравнению с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в начале заболевания.

**Материалы и методы:** у 25 больных с лихорадочной формой клещевого энцефалита (средний возраст: 49,51 лет), 24 пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (средний возраст: 46,70 лет) и у 14 условно здоровых доноров (средний возраст: 47,20 лет) проанализированы следующие параметры: гемограмма, лейкоцитарные индексы интоксикации, цитокиновый профиль, уровни Т-лимфоцитов с микроядрами, малонового диальдегида и общего иммуноглобулина (Ig) G. Для статистического анализа применяли U-критерий Манна – Уитни, критерий согласия Пирсона, коэффициент корреляции Спирмена и ROC-анализ с определением AUC.

**Результаты:** в группе больных клещевым энцефалитом по сравнению с контролем были повышены показатели: число нейтрофилов, лейкоцитарные индексы интоксикации, уровни Т-клеток с микроядрами, малонового диальдегида и провоспалительных цитокинов в крови, которые прямо коррелировали с высотой лихорадки. Прогностическое значение для раннего предварительного диагноза клещевого энцефалита по сравнению с боррелиозом имели параметры крови: повышение числа нейтрофилов и Т-клеток с микроядрами, индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, концентрации малонового диальдегида, фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкинов (IL)-8, IL-6, IL-10 и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-4, а также снижение уровней IL-4 и общего IgG. Параметры имели качество прогноза от «среднего» до «отлич-

### Abstract

**Objective:** is to assess parameters of cytokine profile, and some biomarkers of hemogram, cytogenetic damage, and oxidative stress to determine their associations with clinical symptoms and identify early prognostic factors for tick-borne encephalitis febrile form compared with Lyme borreliosis non-erythematous form at the onset of the disease.

**Materials and methods.** In 25 patients with febrile tick-borne encephalitis (mean age: 49.51 years), 24 patients with Lyme borreliosis non-erythematous form (mean age: 46.70 years) and 14 healthy donors (mean age: 47.20 years), the following parameters were analyzed: hemogram, blood leukocyte indices, cytokine profile, the levels of micronucleated T-lymphocytes, malondialdehyde and total immunoglobulin (Ig) G. For statistical analysis, the Mann–Whitney U-test, Pearson's goodness-of-fit test, Spearman's correlation coefficient, and ROC assay with AUC assessment were used.

**Results.** In the tick-borne encephalitis patient group compared to the controls, the following parameters were increased: neutrophil count, blood leukocyte indices, the levels of micronucleated T-lymphocytes, malondialdehyde and pro-inflammatory cytokines in the blood, which directly correlated with maximal pyrexia levels. Prognostic value for early preliminary diagnosis of tick-borne encephalitis compared with borreliosis showed the following blood parameters: increases in neutrophil count and the levels of micronucleated T-cells, neutrophils to monocytes ratio, neutrophils to lymphocytes ratio, concentrations of malondialdehyde, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukins (IL)-8, IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$ /IL-4 ratio as well as decreases in the levels of IL-4 and total serum IgG. The parameters showed from average to excellent predictive ability as well as high positive and negative predictive values.

**Conclusion.** In patients with tick-borne encephalitis, we detected correlations between the pyrexia levels and the biomarkers of inflammation, oxidative stress, and cytogenetic damage as well as it were found some differences in these parameters from the group of borreliosis patients, which probably had prognostic significance.



ного», а также высокую прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

**Выводы:** у больных клещевым энцефалитом установлены зависимости между интенсивностью синдрома лихорадки и биомаркерами воспаления, окислительного стресса и цитогенетических нарушений, а также выявлены некоторые различия этих параметров от группы больных боррелиозом, что, вероятно, имеет прогностическое значение.

**Ключевые слова:** цитокиновый профиль, микроядерный тест, малоновый гуальдегид, лейкоцитарные индексы крови, прогностические факторы, клещевой энцефалит, лихорадочная форма, иксовый клещевой боррелиоз.

## Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) и иксовый клещевой боррелиоз (ИКБ) являются трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями, имеющими широкое распространение в России и Западной Сибири [1, 2].

Несмотря на длительный период исследований, до сих пор мало известно о закономерностях иммунопатологического процесса при этих заболеваниях [3–6]. Предполагают, что врожденный иммунный ответ на боррелии *B. burgdorferi s. l.* и вирус КЭ начинается с активации фагоцитов, включая нейтрофилы и моноциты/макрофаги, а также с распознавания микробных молекулярных паттернов рецепторами, запускающих сигнальные пути, связанные с экспрессией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкинов (IL)-8, IL-6 и интерферона (IFN)- $\gamma$ , что стимулирует окислительный стресс [5–8]. Вместе с тем, известно, что окислительный стресс не только имеет важное значение для элиминации возбудителя, но и способен индуцировать повреждение биомолекул, включая ДНК, РНК, липиды и белки, вызывая активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышение уровней цитогенетических нарушений в различных клетках, в том числе в иммунокомпетентных [9–11]. Одним из типов таких цитогенетических нарушений являются микроядра (МЯ), представляющие собой цитоплазматические фрагменты хроматина, которые образуются в результате патологии митоза или структурных aberrаций хромосом [11, 12].

В настоящее время крайне мало информации о закономерностях изменений цитокинового профиля, биомаркеров окислительного стресса и цитогенетических нарушений в зависимости от клинической картины и степени тяжести этиологически разных клещевых инфекций. Более того, практически отсутствуют работы, в которых бы проводилось сравнение показателей цитокинового статуса между КЭ и ИКБ с учетом клинической формы болезни. Вместе с тем, при некоторых инфекционных заболеваниях, включая лихорадку денге и малярию,

**Key words:** cytokine profile, micronucleus test, malondialdehyde, blood leukocyte indices, prognostic factors, tick-borne encephalitis, febrile form, Lyme borreliosis.

уровни концентраций цитокинов в сыворотке крови, наряду с биомаркерами окислительного стресса и лейкоцитарными индексами интоксикации, предлагается использовать в качестве прогностических критериев тяжести течения и риска развития осложнений заболевания [13–16]. Имеется лишь несколько публикаций, в которых авторы идентифицировали различные параметры иммунного и цитокинового статусов, позволяющие прогнозировать клинически неблагоприятное течение и исходы КЭ или ИКБ [3, 17, 18]. При этом поиск прогностических факторов, позволяющих различать эти две клещевые инфекции, может быть важен, поскольку в первую неделю заболевания до лабораторной верификации диагноза ранняя дифференциальная диагностика между лихорадочной формой (ЛФ) КЭ и безэритемной формой (БЭФ) ИКБ может быть затруднена из-за сходства клинической картины.

**Цель исследования** — оценка параметров цитокинового профиля, а также отдельных биомаркеров гемограммы, цитогенетических нарушений и окислительного стресса для определения их взаимосвязи с клинической симптоматикой и выявления ранних прогностических факторов ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ в начале заболевания.

## Материалы и методы исследования

В клиническое исследование было включено 49 пациентов, госпитализированных в инфекционную клинику Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) не позднее 7-го дня болезни. Группы больных были однородны по клинической форме: ЛФ КЭ или острое течение БЭФ ИКБ легкой или средней степени тяжести без признаков поражения нервной системы в соответствии с клиническими классификациями [1, 2]. Добровольное информированное согласие в письменной форме было получено от всех участников исследования, проведение которого получило одобрение от этического комитета СибГМУ (протоколы № 9119/1 от 30.05.2022 г. и № 9349 от 23.01.2023 г.).

Группа 1 состояла из 25 пациентов с ЛФ КЭ: 14 (56,0%) мужчин и 11 (44,0%) женщин, средний возраст которых был равен  $49,51 \pm 2,23$  лет. Группа 2 включала 24 больных с БЭФ ИКБ, половина (50,0%) из которых были мужского пола, а средний возраст пациентов составил  $46,70 \pm 2,51$  лет. Для формирования контрольной группы (группа 3) были обследованы 14 условно-здоровых добровольцев в возрасте  $47,20 \pm 2,60$  лет (8 (57,14%) мужчин и 6 (42,85%) женщин), не болевших клещевыми инфекциями.

Критерии для включения пациентов в исследование: поступление в стационар в срок не позднее 7-го дня от начала заболевания, клиническое и лабораторное подтверждение диагнозов ЛФ КЭ и/или БЭФ ИКБ, возраст от 20 до 65 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были беременность, менингеальный синдром, сопутствующие инфекционные болезни (ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.) и/или декомпенсированная хроническая соматическая патология.

Лабораторная верификация диагнозов ИКБ и КЭ проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) на основании определения в диагностических титрах специфических иммуноглобулинов (Ig) классов М и G к *Borrelia burgdorferi s. l.*, а также антигена вируса КЭ, IgM и IgG к вирусу КЭ в парных пробах сыворотки в день поступления пациента в стационар и в динамике на 14-й и 21-й дни, через 3 и 6 мес. с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия). Эти же методы были применены для исключения лиц, серопозитивных по клещевым инфекциям, при формировании контрольной группы. Дополнительно в группах больных ИКБ и КЭ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени были исключены возвратная клещевая лихорадка, вызываемая *Borrelia miyamotoi*, и гранулоцитарный анаплазмоз человека с использованием наборов серии «Реал-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Материалом для исследования являлась венозная кровь, взятая в день поступления пациента в стационар. В данное исследование были включены результаты лейкоцитарной формулы стандартной гемограммы, по которой дополнительно определялись 3 лейкоцитарных индекса интоксикации: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [15, 16]. Содержание общего IgG, а также концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия). Кроме того, концентрации малонового диальдегида (МДА), одного из продуктов ПОЛ, определяли в плазме крови согласно стандартной методике [19].

Для оценки уровней цитогенетических нарушений определяли количество бинуклеарных цитокинез-блокированных Т-лимфоцитов с МЯ в 72-часовых культурах мононуклеарных клеток периферической крови в среде RPMI-1640 (ООО «БиолоГ», Россия) с добавлением митогена Т-лимфоцитов – фитогемагглютинаина (ФГА) («Sigma», США) и 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (ООО «БиолоГ», Россия) при температуре 37 °C, в присутствии 5% CO<sub>2</sub> [12]. В качестве цитокинез-блокирующего агента использовали цитохалазин В («Sigma», США). Препараты Т-лимфоцитов с МЯ получали, фиксировали, окрашивали по методу Гимзы и анализировали в соответствии со стандартной методикой [12].

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA 12.0 («StatSoft», США) и Epi Info версия 7.2.1.0 (CDC, США). Для межгрупповых сравнений количественных показателей применяли параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводился посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия Пирсона «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) или точного критерия Фишера [20]. Для оценки влияния признака использовалось определение отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки взаимосвязи между параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные были представлены как медиана (Me) и первый и третий квартили – [Q1 – Q3]. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез было равно 0,05.

Для оценки прогностической ценности изученных параметров были получены кривые операционных характеристик (ROC, от англ. receiver operating characteristic) с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, от англ. area under ROC curve) при оптимальном пороге отсечения COV (от англ. cut-off value), а также определялись чувствительность (Ч), специфичность (С), прогностическая ценность положительного (ПЦ<sup>+</sup>) и отрицательного (ПЦ<sup>-</sup>) результатов [20].

### Результаты исследования и обсуждение

В клинической картине клещевых инфекций преобладали проявления синдромов интоксикации и лихорадки. У 11 и 10 пациентов с ЛФ КЭ и с БЭФ ИКБ соответственно заболевание протекало в легкой форме, а у 14 больных в каждой из этих групп была диагностирована средняя степень тяжести течения заболевания. Критериями оценки степени тяжести была температура тела, не превышающая 38,0 °C в течение 1 – 3 дней для легкого течения, и лихорадка от 38,1 °C до 39,4 °C в течение

4–5 дней для средней степени тяжести [1, 2]. Исходом заболевания в обеих группах было полное выздоровление. Параметр максимальной высоты лихорадки не имел статистически значимых различий ( $p=0,40$ ) между группами больных ЛФ КЭ и БЭФ ИКБ и составил 38,20 [37,90–38,80] °С и 38,30 [38,00–38,90] °С соответственно.

В результате статистического анализа параметров гемограммы и окислительного стресса установлено (табл. 1), что у больных ЛФ КЭ по сравнению с группой условно здоровых лиц было существенно увеличено относительное количество нейтрофилов (NEUT) в периферической крови ( $p=0,003$ ), значения 2 лейкоцитарных индексов интоксикации – НЛИ и ИСНМ ( $p<0,001$  в обоих случаях), а также содержание в плазме крови одного из продуктов ПОЛ – МДА ( $p<0,001$ ). В группе пациентов с БЭФ ИКБ из вышеперечисленных показателей статистически значимые различия с группой контроля удалось выявить только для НЛИ ( $p=0,015$ ) и МДА ( $p=0,002$ ).

Кроме того, установлено, что больные ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с БЭФ ИКБ имели значительно более высокие уровни показателей NEUT ( $p=0,035$ ), НЛИ ( $p=0,037$ ), ИСНМ ( $p<0,001$ ) и МДА ( $p<0,001$ ) в периферической крови, что, по-видимому, отражало более высокую интенсивность воспаления при ЛФ КЭ.

В периферической крови больных клещевыми инфекциями по сравнению с группой условно здоровых лиц было существенно увеличено количество Т-лимфоцитов с МЯ ( $p<0,001$  в обоих случаях), что совпадало с полученными ранее результатами, свидетельствующими об повышении уровней цитогенетических нарушений при этих заболеваниях [9, 10]. В группе больных ЛФ КЭ уровни Т-лимфоцитов с МЯ в крови оказались значительно выше, чем у пациентов с БЭФ ИКБ ( $p<0,001$ ).

Изучение цитокинового профиля показало, что в сыворотке крови у больных ЛФ КЭ по сравнению с контрольной группой были значительно повышены уровни таких биомаркеров воспаления, как TNF- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), IL-8 ( $p<0,001$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ), IL-2 ( $p=0,002$ ) и IFN- $\gamma$  ( $p=0,044$ ), а также соотношения TNF- $\alpha$  / IL-4 ( $p<0,001$ ), в то время как концентрации противовоспалительных и регуляторных интерлейкинов IL-4 и IL-10 не достигали статистически значимых различий ( $p>0,05$ ), что свидетельствовало об активации врожденного иммунного ответа и доминировании ответа Т-хелперов типа 1 (Th1) при ЛФ КЭ в начале заболевания [6]. Сходным образом в группе больных БЭФ ИКБ уровни концентрации TNF- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), IL-8 ( $p<0,001$ ), IL-2 ( $p=0,018$ ) и TNF- $\alpha$  / IL-4 ( $p=0,006$ ) в сыворотке крови оказались существенно выше, чем у услов-

Таблица 1

**Результаты анализа гематологических, иммунологических и цитогенетических параметров у больных лихорадочной формой клещевого энцефалита и безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза, Ме [Q1–Q3]**

Параметры	Группы больных		Здоровые доноры Группа 3 n = 14
	Группа 1 n = 25	Группа 2 n = 24	
Нф (NEUT), %	59,10 [54,30–69,20] †	56,10 [49,75–58,10] *	51,40 [47,50–55,40]
НЛИ, усл. ед.	2,45 [2,01–3,17] †	1,92 [1,43–2,20] *†	1,31 [1,25–1,79]
ИСНМ, усл. ед.	8,34 [7,46–8,56] †	5,86 [5,27–7,24] *	5,89 [5,64–7,04]
МДА, мкмоль/л	4,53 [2,65–5,71] †	1,97 [1,40–2,57] *†	0,57 [0,39–1,03]
Т-Лф с МЯ, ‰	4,89 [3,67–5,89] †	2,39 [1,89–3,06] *†	0,56 [0,27–0,61]
TNF- $\alpha$ , пг/мл	6,32 [3,95–8,10] †	4,62 [2,17–6,50] *†	0,79 [0,72–1,58]
IL-8, пг/мл	53,41 [37,51–82,07] †	31,64 [19,05–46,13] *†	8,12 [3,89–9,76]
IL-6, пг/мл	3,23 [2,87–21,55] †	2,72 [2,33–3,69] *	2,38 [1,49–4,08]
IFN- $\gamma$ , пг/мл	8,79 [5,24–13,50] †	7,44 [4,04–15,72]	4,96 [2,43–7,91]
IL-2, пг/мл	2,00 [0,90–5,87] †	5,33 [1,83–5,84] †	1,19 [0,19–1,69]
IL-4, пг/мл	1,25 [1,21–1,35]	1,36 [1,15–2,85] *†	1,20 [1,10–1,48]
IL-10, пг/мл	2,63 [2,41–4,98]	1,30 [1,23–1,51] *†	4,98 [0,90–6,43]
TNF- $\alpha$ / IL-4	5,04 [4,96–8,46] †	2,85 [0,88–5,65] *†	0,66 [0,37–2,35]
Общий IgG, г/л	7,23 [0,38–7,78]	8,58 [4,75–12,59] *†	5,42 [4,45–7,85]

Группа 1 – больные с лихорадочной формой клещевого энцефалита; группа 2 – больные с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза; Нф (NEUT) – нейтрофилы; Т-Лф с МЯ – Т-лимфоциты с микроядрами; различия статистически значимы при  $p<0,05$ , U-критерий Манна – Уитни: \* – между группами больных 1 и 2; † – между здоровыми донорами (группа 3) и группами больных 1 и 2.

но здоровых доноров. Однако, в отличие от больных ЛФ КЭ, уровни таких показателей, как IL-6 и IFN- $\gamma$ , у пациентов с боррелиозной инфекцией не имели статистически значимых различий от соответствующих значений в контроле ( $p > 0,05$ ). Уровень концентрации IL-4 у пациентов с БЭФ ИКБ был существенно выше, чем у условно здоровых доноров ( $p = 0,016$ ), что, возможно, связано с относительно более активным Th2-опосредованным иммунным ответом в этой группе больных. Вместе с тем, концентрация в сыворотке крови больных БЭФ ИКБ в начале заболевания ключевого регуляторного цитокина – IL-10 была достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Анализ различий показателей цитокинового профиля между группами больных показал, что в сыворотке крови пациентов с ЛФ КЭ по сравнению с группой больных БЭФ ИКБ были значительно повышены уровни концентрации TNF- $\alpha$  ( $p = 0,037$ ), IL-8 ( $p = 0,002$ ), IL-6 ( $p < 0,001$ ) и IL-10 ( $p < 0,001$ ), а также соотношения TNF- $\alpha$  / IL-4 ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем, уровень IL-4, основного цитокина Th2 ответа, у больных ЛФ КЭ оказался достоверно ниже, чем в группе БЭФ ИКБ, а концентрации в сыворотке крови других цитокинов – IFN- $\gamma$  и IL-2, играющих ключевые роли в ответе Th1 или в дифференцировке активированных

T- и B-лимфоцитов, не имели статистически значимых различий между этими группами в первую неделю болезни ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, определение содержания общего IgG в сыворотке крови показало, что пациенты с ЛФ КЭ имели существенно более низкий уровень этого показателя по сравнению с группой больных БЭФ ИКБ ( $p = 0,001$ ), но, в отличие от пациентов с боррелиозной инфекцией, статистически значимо не отличались от соответствующих значений в группе контроля ( $p > 0,05$  для больных ЛФ КЭ;  $p = 0,021$  для больных БЭФ ИКБ). Эти результаты в целом согласуются с данными других авторов [4]. Кроме того, известно, что у больных КЭ уровень специфических антител IgG к вирусу КЭ находится в обратной корреляционной зависимости от степени тяжести заболевания [18].

В таблице 2 приведены результаты оценки прогностической значимости изученных нами параметров, которые потенциально могут быть использованы в качестве дополнительных предикторов диагноза ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ в первую неделю болезни.

Установлено, что у больных с ЛФ КЭ шансы иметь значения, превышающие соответствующие COV, для показателей NEUT, НЛИ, ИСНМ, МДА и количества Т-лимфоцитов с МЯ были в несколь-

Таблица 2

**Оценка прогностической значимости гематологических, иммунологических и цитогенетических параметров, позволяющих дифференцировать лихорадочную форму клещевого энцефалита от безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза**

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ+	ПЦ-
	Группа 1 n = 25	Группа 2 n = 24					
NEUT, > 58,20%	15 (60,00)	6 (25,00)	4,50 (1,32 – 15,27) $p = 0,013$	60,0	75,0	71,0	64,0
НЛИ, > 2,1 усл. ед.	16 (64,00)	7 (29,17)	4,32 (1,29 – 14,35) $p = 0,015$	64,0	70,8	69,6	65,4
ИСНМ, > 7,2 усл. ед.	20 (80,00)	7 (29,17)	9,71 (2,60 – 36,26) $p < 0,001$	80,0	70,8	74,0	77,0
МДА, > 2,60 мкмоль/л	19 (76,00)	5 (20,80)	12,03 (3,13 – 46,25) $p < 0,001$	76,0	79,2	79,2	76,0
Т-Лф с МЯ, > 3,25 %	19 (76,00)	4 (16,67)	15,83 (3,85 – 65,00) $p < 0,001$	76,0	83,3	82,6	76,9
TNF- $\alpha$ , > 5,40 пг/мл	16 (64,00)	7 (29,17)	4,32 (1,29 – 14,35) $p = 0,015$	64,0	70,8	69,6	65,4
IL-8, > 42,30 пг/мл	15 (60,00)	7 (29,17)	3,64 (1,11 – 11,97) $p = 0,030$	60,0	70,8	68,0	61,8
IL-6, > 4,90 пг/мл	12 (48,00)	3 (12,50)	6,46 (1,53 – 27,32) $p = 0,012$	48,0	87,5	80,0	63,0
IL-4, < 1,50 пг/мл	21 (84,00)	13 (54,17)	4,44 (1,17 – 16,92) $p = 0,032$	84,0	45,8	84,0	73,0
IL-10, > 1,85 пг/мл	22 (88,00)	3 (12,50)	51,33 (9,29 – 283,36) $p < 0,001$	88,0	87,5	88,0	87,5



Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ <sup>+</sup>	ПЦ <sup>-</sup>
	Группа 1 n=25	Группа 2 n=24					
TNF- $\alpha$ / IL-4 >4,40	20 (80,00)	9 (37,50)	6,67 (1,85 – 24,02) p=0,003	80,0	62,5	68,9	75,0
Общий IgG, < 7,20 г/л	15 (60,00)	7 (29,17)	3,64 (1,10 – 11,96) p=0,031	60,0	70,8	68,0	63,0

ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Ч – чувствительность; С – специфичность; ПЦ<sup>+</sup> и ПЦ<sup>-</sup> – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов; COV – оптимальный порог отсеечения; p – статистически значимые различия между группами 1 и 2, критерий согласия Пирсона «хи-квадрат» ( $\chi^2$ ) или точный критерий Фишера.

ко раз выше, чем у пациентов с БЭФ ИКБ ( $p=0,013$ ,  $p=0,015$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  и  $p<0,001$  соответственно). В результате анализа параметров цитокинового статуса установлено, что в группе больных ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с БЭФ ИКБ были в несколько раз увеличены шансы иметь значения, превышающие соответствующие COV, для показателей TNF- $\alpha$  ( $p=0,015$ ), IL-8 ( $p=0,030$ ), IL-6 ( $p=0,012$ ), IL-10 ( $p<0,001$ ), а также для соотношения цитокинов TNF- $\alpha$ /IL-4 ( $p=0,003$ ). В то же время в группе пациентов с ЛФ КЭ по сравнению с группой больных БЭФ ИКБ были существенно повышены шансы иметь значения ниже соответствующих уровней COV для IL-4 ( $p=0,032$ ) и показателя общего IgG ( $p=0,031$ ).

С помощью ROC-анализа было установлено, что в отношении диагноза ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ из всех вышеперечисленных предикторов при соответствующих значениях COV «средним» качеством прогноза обладали показатели NEUT в периферической крови (AUC=0,70), НЛИ (AUC=0,69), содержание TNF- $\alpha$  (AUC=0,69), IL-8 (AUC=0,69), IL-4 (AUC=0,70) и общего IgG (AUC=0,69) в сыворотке крови, «хорошее» качество прогноза продемонстрировали IL-6 (AUC=0,75) и соотношение TNF- $\alpha$ /IL-4 (AUC=0,77), а показатели ИСНМ (AUC=0,82), уровни МДА (AUC=0,85), Т-лимфоцитов с МЯ (AUC=0,86) и IL-10 (AUC=0,97) показали «очень хорошую» или «отличную» прогностическую значимость. Чувствительность и специфичность таких предикторов, как NEUT, НЛИ, ИСНМ, МДА, количество Т-клеток с МЯ, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10, общий IgG и соотношение TNF- $\alpha$ /IL-4, были хорошими или высокими. Высокую чувствительность и низкую специфичность показал параметр – IL-4 (84,0% и 45,80%). Наоборот, относительно низкую чувствительность и высокую специфичность имел IL-6 (48,0% и 87,50%). Все изученные параметры имели хорошую или отличную прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

Анализ взаимосвязи между клинической симптоматикой и изученными показателями позволил установить, что в группе больных ЛФ КЭ параметр максимальных значений высоты лихорадки нахо-

дился в прямой корреляционной зависимости от количества нейтрофилов (NEUT) ( $r=0,45$ ,  $p=0,024$ ) и Т-лимфоцитов с МЯ ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ) в периферической крови, от показателя ИСНМ ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ), концентрации МДА ( $r=0,93$ ,  $p<0,001$ ), цитокинов TNF- $\alpha$  ( $r=0,92$ ,  $p<0,001$ ), IL-8 ( $r=0,55$ ,  $p=0,041$ ) и IL-6 ( $r=0,43$ ,  $p=0,031$ ), а также от соотношения TNF- $\alpha$ /IL-4 ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того, в этой группе пациентов были обнаружены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между максимальными значениями высоты лихорадки и содержанием общего IgG в крови ( $r=-0,89$ ,  $p<0,001$ ), концентрацией в сыворотке крови цитокинов IL-4 ( $r=-0,95$ ,  $p<0,001$ ), IL-10 ( $r=-0,66$ ,  $p<0,001$ ) и IFN- $\gamma$  ( $r=-0,50$ ,  $p=0,011$ ).

В группе больных БЭФ ИКБ, в отличие от пациентов с ЛФ КЭ, параметр высоты лихорадки находился в прямой зависимости только от уровней 3 изученных показателей в периферической крови – от концентрации МДА ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ), количества Т-лимфоцитов с МЯ ( $r=0,45$ ,  $p=0,029$ ), а также от концентрации IL-2 в сыворотке крови ( $r=0,46$ ,  $p=0,021$ ). Эта корреляционная связь ранее была установлена и другими авторами [21]. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между максимальными значениями высоты лихорадки у пациентов с БЭФ ИКБ и концентрацией в сыворотке крови IL-10 ( $r=-0,60$ ,  $p=0,002$ ).

Предполагают, что при клещевых инфекциях адекватность врожденного и Th1-опосредованного иммунного ответа на возбудитель играет решающую роль в предотвращении его диссеминации в ЦНС и внутренние органы, а следовательно, от этого во многом зависит клиническая форма как КЭ, так и ИКБ [5, 6, 22]. Кроме того, предполагают, что нейтрофилы имеют важное, хотя и малоизученное значение в иммунном ответе против возбудителей клещевых инфекций, в том числе и против вируса КЭ [5, 22, 23]. Показано, что количество нейтрофилов в крови и спинномозговой жидкости прямо коррелирует с тяжестью течения КЭ [22], а лейкоцитарные индексы интоксикации используются для дифференциальной диагности-

ки и определения степени тяжести некоторых вирусных инфекций [15, 16].

Полученные нами результаты в целом согласуются с данными других исследователей, которые также отмечали существенное повышение уровней различных биомаркеров окислительного стресса, включая МДА, а также уровней провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-6, у больных клещевыми инфекциями, а также констатировали зависимость этих показателей от тяжести течения заболевания, поскольку наиболее высокие их значения регистрировались при менингеальной и очаговой формах КЭ [4, 7, 8, 22]. Выявленные нами положительные корреляционные связи между максимальными значениями высоты лихорадки, которые в целом отражают тяжесть течения заболевания у обследованных нами больных ЛФ КЭ, и уровнями концентрации провоспалительных цитокинов, МДА и числом Т-клеток с цитогенетическими нарушениями, по-видимому, свидетельствуют о тесной патогенетической взаимосвязи между этими параметрами и клинической картиной.

Установлено, что как вирус КЭ, так и возбудитель ИКБ способны индуцировать повышенные уровни цитогенетических нарушений, включая образование МЯ [9, 10]. Цитогенетическая нестабильность иммунокомпетентных клеток является одним из признаков их функциональной и пролиферативной неполноценности, поскольку накопление повреждений ДНК может приводить к остановке митотического цикла, переходу клетки в состояние старения или к гибели путем апоптоза [9, 10]. Корреляционные зависимости между числом хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови и концентрацией МДА в сыворотке крови ранее были установлены у больных ВИЧ-инфекцией и при ряде других заболеваний [10, 11].

Поэтому, по мнению некоторых авторов, определение в крови концентраций некоторых провоспалительных цитокинов, биомаркеров окислительного стресса и уровней лейкоцитарных индексов интоксикации можно использовать для прогнозирования исходов и мониторинга неблагоприятного клинического течения инфекционного процесса [7, 8, 13, 15, 24].

Показано, что, в отличие от более тяжелых менингеальных или нейроинвазивных форм, клещевые инфекции с легким течением и благоприятным исходом сопровождаются быстрым развитием механизмов врожденного иммунного ответа с активными реакциями фагоцитов, но с умеренно выраженным окислительным стрессом и повышением уровней провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , IL-8 и IL-6 в начале заболевания, которое сменяется снижением их концентраций в сыворотке крови в период реконвалесценции [5, 6, 25, 26].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о поляризации иммунного ответа в сторону доминирования Th1-опосредованного пути в начале болезни у больных ЛФ КЭ, о тесной взаимосвязи между степенью тяжести клинической картины болезни, обусловленной прежде всего выраженностью лихорадочно-интоксикационного синдрома, и уровнями показателей, отражающих интенсивность воспаления и окислительного стресса, а также показывают некоторые различия в механизмах врожденного и приобретенного иммунного ответа в начале заболевания между группами пациентов с ЛФ КЭ и с БЭФ ИКБ, имеющих легкую или среднюю степень тяжести течения.

### Заключение

Установлено, что больные ЛФ КЭ в начале заболевания по сравнению со здоровыми донорами в первую неделю болезни имели существенное повышение относительного количества нейтрофилов, лейкоцитарных индексов интоксикации – НЛИ и ИСНМ, биомаркера ПОЛ – МДА, показателя цитогенетических аберраций – числа Т-лимфоцитов с МЯ, а также концентраций провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6, IL-2, IFN- $\gamma$  и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-4, которые находились в прямой корреляционной зависимости от выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома. Это свидетельствовало о стимуляции окислительного стресса, активации нейтрофилов и о доминировании Th1-ответа у этой группы пациентов. В группе больных БЭФ ИКБ уровни этих показателей, за исключением относительного числа нейтрофилов, ИСНМ, концентрации IL-6 и IFN- $\gamma$ , также были значительно выше, чем в контрольной группе. Вместе с тем, у больных с боррелиозной инфекцией уровни IL-4 и общего IgG в сыворотке крови превышали соответствующие значения в контроле, что, возможно, связано с относительно более активным Th2-опосредованным иммунным ответом в этой группе.

Показано, что прогностическое значение для раннего предварительного диагноза ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ в первую неделю болезни имели следующие параметры периферической крови: повышение числа нейтрофилов (AUC = 0,70) и Т-лимфоцитов с МЯ (AUC = 0,86), уровней НЛИ (AUC = 0,69) и ИСНМ (AUC = 0,82), концентрации МДА (AUC = 0,85), TNF- $\alpha$  (AUC = 0,69), IL-8 (AUC = 0,69), IL-6 (AUC = 0,75), IL-10 (AUC = 0,97) и соотношения TNF- $\alpha$ /IL-4 (AUC = 0,77), а также снижение концентрации IL-4 (AUC = 0,70) и общего IgG (AUC = 0,69) в сыворотке крови.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20010, <https://>

rscf.ru/project/22-15-20010/ и средств Администрации Томской области.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

- Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические указания / Ю.В. Лобзин [и др.] — М., 2007. — 46 с.
- Жукова, Н.Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение) / Н.Г. Жукова, Н.И. Команденко, Л.Е. Подоплека. — Томск: STT, 2002. — 256 с.
- Ратникова, Л.И. Клинико-иммунологические особенности и критерии прогнозирования течения клещевого энцефалита / Л.И. Ратникова, Л.В. Тер-Багдасарян, Н.В. Печенкина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2014. — № 4 (9). — С. 21 — 24.
- Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов и микст-форм клещевых инфекций на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — № 4 (47). — С. 12 — 23.
- Petnicki-Ocwieja T, Kern A. Mechanisms of *Borrelia burgdorferi* internalization and intracellular innate immune signaling. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Dec 15;4:175. doi: 10.3389/fcimb.2014.00175
- Robertson SJ, Mitzel DN, Taylor RT, et al. Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures. *Immunol Res.* 2009;43(1-3):172-86. doi: 10.1007/s12026-008-8065-6
- Łuczaj W, Moniuszko A, Jarocka-Karpowicz I, et al. Tick-borne encephalitis — lipid peroxidation and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(1):1-9. doi: 10.3109/00365513.2015.1084040
- Ligor M, Olszowy P, Buszewski B. Application of medical and analytical methods in Lyme borreliosis monitoring. *Anal Bioanal Chem.* 2012 Mar;402(7):2233-48. doi: 10.1007/s00216-011-5451-z
- Цитогенетический статус и фенотипические свойства лимфоцитов периферической крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом / Н.П. Пирогова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2005. — Т.4, №3. — С. 43 — 48.
- Ryan EL, Hollingworth R, Grand RJ. Activation of the DNA damage response by RNA viruses. *Biomolecules.* 2016 Jan 6;6(1):2. doi: 10.3390/biom6010002
- Emerit I. Clastogenic factors as potential biomarkers of increased superoxide production. *Biomark Insights.* 2007 Dec 11;2:429-38.
- Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus cytome assays in human lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol Biol.* 2019; 2031:147-163. doi: 10.1007/978-1-4939-9646-9\_8
- Mahittikorn A, Mala W, Srisuphanunt M, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  as a prognostic biomarker of severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med.* 2022 Jul 14;29(4):taac053. doi: 10.1093/jtm/taac053
- Iani FC, Caldas S, Duarte MM, et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 with the inflammatory cytokines IL-6 and IL-8. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Jul 6;95(1):193-200. doi: 10.4269/ajtmh.15-0537
- Chaloemwong J, Tantiworawit A, Rattanathamthee T, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. *BMC Hematol.* 2018;18:20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1
- Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19 / И.В. Гребенникова [и др.]. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* — 2022. — № 87. — С. 9 — 15.
- Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская [и др.] // *Вестник РАМН.* — 2015. — Т. 70, № 3. — С. 378 — 385. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337
- Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, et al. Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: a prospective observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2018 Nov-Dec; 26:25-31. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.10.003
- Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // *Вопросы медицинской химии.* — 1987. — № 1. — С. 118 — 122.
- Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с.
- Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2016. — Т 21, № 2.С. 86 — 92.
- Bogovič P, Lusa L, Korva M, et al. Inflammatory immune responses in the pathogenesis of tick-borne encephalitis. *J Clin Med.* 2019 May 22;8(5):731. doi: 10.3390/jcm8050731
- Naumenko V, Turk M, Jenne CN, et al. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res.* 2018 Mar;371(3):505-16. doi: 10.1007/s00441-017-2763-0
- Soundravally R, Hoti SL, Patil SA, et al. Association between proinflammatory cytokines and lipid peroxidation in patients with severe dengue disease around deferescence. *Int J Infect Dis.* 2014 Jan;18:68-72. doi: 10.1016/j.ijid.2013.09.022
- Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol.* 2003 Jan;131(1):148-54. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02050.x
- Клинико-иммунологическая характеристика эритемной и безэритемной форм иксодового клещевого боррелиоза / Р.Т. Мурзабаева [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана.* — 2021. — Т. 16, № 3 (93). — С. 21 — 26.

### References

- Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D., et al. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): guidelines for physicians. Moscow; 2007. (in Russian)
- Zhukova N.G., Komandenko N.I., Podoplekina L.E. Tick-borne encephalitis in the Tomsk region (etiology, epidemiology, clinic manifestations, diagnosis, prevention, treatment). Tomsk: STT; 2002. (in Russian)
- Ratnikova L.I., Ter-Bagdasaryan L.V., Pechenkina N.V. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* (Infectious Diseases: News, Opinions, Training). 2014; 4 (9): 21-4. (in Russian)
- Konkova-Reidman A.B., Tarasov V.N., Teplova S.N., et al. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika* (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2009;4 (47):12-23. (in Russian)
- Petnicki-Ocwieja T, Kern A. Mechanisms of *Borrelia burgdorferi* internalization and intracellular innate immune signaling. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Dec 15;4:175. doi: 10.3389/fcimb.2014.00175

6. Robertson SJ, Mitzel DN, Taylor RT, et al. Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures. *Immunol Res.* 2009;43(1-3):172-86. doi: 10.1007/s12026-008-8065-6
7. Łuczaj W, Moniuszko A, Jarocka-Karpowicz I, et al. Tick-borne encephalitis – lipid peroxidation and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(1):1-9. doi: 10.3109/00365513.2015.1084040
8. Ligor M, Olszowy P, Buszewski B. Application of medical and analytical methods in Lyme borreliosis monitoring. *Anal Bioanal Chem.* 2012 Mar;402(7):2233-48. doi: 10.1007/s00216-011-5451-z
9. Pirogova N.P., Novitskiy V.V., Khlusova M.Yu., et al. *Bulletin of Siberian medicine.* 2005; 4(3):43-8. (in Russian)
10. Ryan EL, Hollingworth R, Grand RJ. Activation of the DNA damage response by RNA viruses. *Biomolecules.* 2016 Jan 6;6(1):2. doi: 10.3390/biom6010002
11. Emerit I. Clastogenic factors as potential biomarkers of increased superoxide production. *Biomark Insights.* 2007 Dec 11;2:429-38.
12. Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus cytochrome assays in human lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol Biol.* 2019; 2031:147-163. doi: 10.1007/978-1-4939-9646-9\_8
13. Mahittikorn A, Mala W, Srisuphanunt M, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  as a prognostic biomarker of severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med.* 2022 Jul 14;29(4):taac053. doi: 10.1093/jtm/taac053
14. Iani FC, Caldas S, Duarte MM, et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 with the inflammatory cytokines IL-6 and IL-8. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Jul 6;95(1):193-200. doi: 10.4269/ajtmh.15-0537
15. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. *BMC Hematol.* 2018;18:20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1
16. Grebennikova I.V., Lidokhova O.V, Makeeva A.V., et al. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya.* 2022; (87):9-15. (in Russian)
17. Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Andronova N.V., et al. *Vestnik RAMN (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences).* 2015;70(3):378-85. (in Russian) doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337
18. Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, et al. Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: a prospective observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2018 Nov-Dec; 26:25-31. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.10.003
19. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1987; (1):118-122. (in Russian)
20. Petrie A, Sabin K. *Medical statistics at a glance.* 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
21. Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2016; 21(2):86-92.
22. Bogovič P, Lusa L, Korva M, et al. Inflammatory immune responses in the pathogenesis of tick-borne encephalitis. *J Clin Med.* 2019 May 22;8(5):731. doi: 10.3390/jcm8050731
23. Naumenko V, Turk M, Jenne CN, et al. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res.* 2018 Mar;371(3):505-16. doi: 10.1007/s00441-017-2763-0
24. Soundravally R, Hoti SL, Patil SA, et al. Association between proinflammatory cytokines and lipid peroxidation in patients with severe dengue disease around defervescence. *Int J Infect Dis.* 2014 Jan;18:68-72. doi: 10.1016/j.ijid.2013.09.022
25. Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol.* 2003 Jan;131(1):148-54. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02050.x
26. Murzabaeva R.T., Sharifullina L.D., Abrashina N.A., et al. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2021; 16 (3 Pt 93):21-6. (in Russian).

*Авторский коллектив:*

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

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

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

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

*Хасанова Резеда Рахматуловна* – доцент кафедры биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: hasanova\_rezeda@mail.ru

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

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

*Петрова Екатерина Игоревна* – и.о. заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

*Колганова Галина Николаевна* – студент педиатрического факультета Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: gala.kolganova\_s@mail.ru





## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЛЕПРОЗНОГО ПРОЦЕССА

Г.Н. Генатуллина, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, М.А. Сомотруева  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Prediction of the risk of recurrence of the leprosy process**  
G.N. Genatullina, A.L. Yasenyavskaya, A.A. Tsibizova, M.A. Samotrueva  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

### Резюме

**Цель:** изучить степень активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови больных лепрой на предмет прогнозирования возможного рецидивирования инфекционного процесса.

**Материалы и методы:** в качестве объекта исследования были использованы электроннограммы биоптатов пораженной кожи и мазков крови 8 больных (5 женщин и 3 мужчин) с пограничной (BB), 9 больных (6 женщин и 3 мужчин) с субполярной лепроматозной (LLs) и 7 больных (4 женщин и 3 мужчин) с полярной лепроматозной (LLr) формами лепры. На ультрамикроскопическом уровне учитывалась выявленная электронно-цитохимическим методом степень активности миелопероксидазы в Мф биоптатов пораженной кожи, как впервые зарегистрированных до начала терапии, так и с активацией процесса на фоне лечения. Рассчитывали процент митохондрий с активностью миелопероксидазы Мф по отношению к миелопероксидазе неактивных клеток. В мазках периферической крови оценивали активность миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов (НГ) по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК).

**Результаты:** установлено, что у больных с наиболее высоким процентом пероксидазо-активных митохондрий (79–92 %) наличие активности миелопероксидазы на мембранах фагосом и в электронно-прозрачной зоне (вокруг *M. leprae*) коррелировало с быстрым и стойким регрессом лепрозного процесса и большими сроками безрецидивного периода, что определено в сопоставлении данных историй болезней с результатами, полученными в ходе нашего исследования. Было обнаружено, что у больных без рецидива с формами лепры BB и LLs активность миелопероксидазы в нейтрофилах была выше в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а процентное содержание пероксидазо-активных митохондрий – в 3 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с данными показателями больных с рецидивом заболевания. При сравнении исследуемых маркеров групп больных без рецидива с формой лепры LLr степень активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов возросла в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), процент митохондрий с активностью МП Мф – в 3 раза ( $p < 0,01$ ) относительно больных с рецидивами.

**Заключение:** определение активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови может выступать прогностическим маркером для определения эффективности противолепрозной терапии и риска развития рецидивов заболевания во время лечения и после него.

### Abstract

**The aim of the study** was to study the degree of neutrophil granulocyte myeloperoxidase activity in peripheral blood of patients with leprosy in order to predict the possible recurrence of the infectious process.

**Materials and methods.** Electron grams of biopsies of the affected skin and blood smears of 8 (5 women and 3 men) patients with borderline (BB), 9 (6 women and 3 men) patients with subpolar lepromatous (LLs) and 7 (4 women and 3 men) patients with polar lepromatous (LLr) were used as the object of the study forms of leprosy. At the ultramicroscopic level, the degree of MP activity detected by the electron-cytochemical method in the Mf of biopsies of the affected skin, both first registered before the start of therapy and with the activation of the process during treatment, was taken into account. The percentage of mitochondria with MP Mf activity relative to the MP of inactive cells was calculated. In peripheral blood smears, the activity of neutrophilic granulocytes (NG) MP was evaluated by the mean cytochemical coefficient (SCC).

**Results.** It was found that in patients with the highest percentage of peroxidase-active mitochondria (79-92 %), the presence of MP activity on the membranes of phagosomes and in the electron-transparent zone (around *M. leprae*) correlated with rapid and persistent regression of the leprosy process and long periods of relapse-free period, which was determined by comparing the data of medical histories with the results obtained in during our research. It was found that in patients without relapse with forms of BB and LLs leprosy, the activity of MP in neutrophils was 1.3 times higher ( $p < 0.05$ ), and the percentage of peroxidase-active mitochondria was 3 times higher ( $p < 0.01$ ) compared with these indicators of patients with relapse of the disease. When comparing the studied markers of groups of patients without relapse with the form of leprosy LLr, the degree of MP NG activity increased by 1.4 times ( $p < 0.05$ ), the percentage of mitochondria with MP Mf activity increased by 3 times ( $p < 0.01$ ) relative to patients with relapses.

**Conclusion.** Thus, the determination of myeloperoxidase activity of neutrophil granulocytes of peripheral blood can act as a prognostic marker for determining the effectiveness of anti-leprosy therapy and the risk of relapses of the disease during and after treatment.

**Ключевые слова:** лепра, противолепрозная терапия, миелопероксидаза, нейтрофилы, макрофаги, рецидив заболевания.

## Введение

В настоящее время медикаментозная терапия лепры включает комплекс средств, оказывающих этиотропное воздействие на возбудителя, затрагивая несколько механизмов, реализующих антибактериальное действие, что дает возможность повысить эффективность лечения [1]. Однако, несмотря на достигнутые успехи современной противолепрозной терапии, может развиваться рецидивирование инфекционного процесса, что наиболее часто наблюдается у пациентов с пограничной и лепроматозной формой лепры. Одним из основных факторов, способствующих возникновению лепрозных реакций, является появление лекарственно устойчивых форм *Mycobacterium leprae* [2], а также их персистенция в клетках ретикулоэндотелиальной системы — макрофагах, основной функцией которых является фагоцитоз чужеродных частиц [3]. Активация кислородозависимой системы при завершеном фагоцитозе реализуется через усиление свободнорадикального окисления [4]. При этом повышается активность гексозомонофосфатного шунта и образуются активированные кислородные метаболиты ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH$ ,  $NO$ ,  $RO_2$  и др.). Существуют предположения, что *M. leprae* не способна инициировать «кислородный взрыв» за счет инактивации уже образовавшихся окислительных радикалов, что происходит в результате синтеза супероксиддисмутазы и каталазы [6]. Именно это приводит к возникновению так называемого феномена незавершеного фагоцитоза, который наблюдается при лепре [7].

Миелопероксидазная система, являясь основной противомикробной системой фагоцитов, состоящей из миелопероксидазы (МП), перекиси водорода и галоидов, рассматривается в качестве биомаркера, указывающего на риск развития рецидива лепрозного процесса [5, 8, 9]. Согласно многочисленным литературным данным, кислые гидролазы способны переварить в фаголизосоме только те бактерии, которые были подвержены токсическому действию миелопероксидазной системы, неферментных катионных белков, кателицидина LL-37, лизоцима и лактоферрина [10, 11].

Подтверждением выбора миелопероксидазы в качестве биомаркера лепрозного процесса могут служить экспериментальные исследования искусственного блокирования активности МП в перитонеальных макрофагах (Мф) мышей, зараженных *M. leprae*. Результаты данных работ показали, что при высокой активности МП в Мф микобактерии в них были дезинтегрированы, а при низкой ак-

**Key words:** leprosy, anti-leprosy therapy, myeloperoxidase, neutrophils, macrophages, relapse of the disease.

тивности МП в Мф наблюдалась длительная персистенция *M. leprae* (в течение 6 суток), в то время как в интактных Мф процесс фагоцитоза завершался в течение 2 сут [11].

**Цель исследования** — изучить степень активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови больных лепрой на предмет прогнозирования возможного рецидивирования инфекционного процесса.

## Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования были использованы электроннограммы биоптатов пораженной кожи и мазков крови 8 больных (5 женщин и 3 мужчин) с пограничной (ВВ), 9 больных (6 женщин и 3 мужчин) с субполярной лепроматозной (LLs) и 7 больных (4 женщин и 3 мужчин) с полярной лепроматозной (LLp) формами лепры. Все пациенты получали комбинированную противолепрозную терапию.

На ультрамикроскопическом уровне учитывалась выявленная электронно-цитохимическим методом степень активности МП в Мф биоптатов пораженной кожи, как впервые зарегистрированных до начала терапии, так и с активацией процесса на фоне лечения. Для выявления МП использовали метод, предложенный R.C. Graham и M.J. Karnovsky [12] с модификацией по А.В. Новикову с диаминобензидином [13] и оптимизированными условиями для биоптатов пораженной кожи. Кусочки ткани объемом 1 мм<sup>3</sup> фиксировались в 10% формалине на фосфатном буфере pH 7,2 в течение 1–2 ч при 4°C. На микротоме получали срезы толщиной 50 мкм и дополнительно фиксировали 2 ч в 10% формалине на фосфатном буфере pH 7,2 при 4°C. Срезы промывались в течение ночи в фосфатном буфере с 0,25% NaCl. Инкубацию проводили в течение 60 мин при 37°C. Основная среда: 20 мг 3,3'-диаминобензидинтетрагидрохлорида растворяли в 8,8 мл 0,05 М HCl-трисбуфере (pH 7,6) с добавлением 0,1 мл 1%  $H_2O_2$  (свежеприготовленной из 30%  $H_2O_2$ ). Среда для митохондрий: основную среду готовили на 0,05 М ацетатном буфере (pH 5), добавляли 1,0 мл 0,05 М  $MnCl_2$ , 0,1 мл 0,1%  $H_2O_2$  и pH доводили до 6,0. Среда для МП: основную среду готовили на 0,05 М малеатном трисбуфере (pH 8), добавляли 1,0 мл 0,05 М  $MnCl_2$ , 0,1 мл 0,1%  $H_2O_2$  и доводили pH до 8,0. Контрольные образцы инкубировали без  $H_2O_2$ . Срезы промывали в 3 сменах дистиллированной воды. Дополнительно фиксировали в 1,3%  $OsO_4$

в течение 90 мин. Материал подвергался обезвоживанию в спиртах (30%, 50%, 70%, 96% и 100%). На этапе обезвоживания в 30% этаноле проводили дополнительное контрастирование срезов 3% раствором уранилацетата в течение 40 мин и 0,3% раствором цитрата свинца в течение 20 мин. Пропитывали срезы 60 мин окисью пропилена, затем по 60 мин в рабочей смеси эпоксидных смол с окисью пропилена в соотношении (1:2, 1:1 и 2:1) и завершали 24-часовым пропитыванием в рабочей смеси эпоксидных смол при 20°C. Из капсул с готовым материалом получали ультратонкие срезы толщиной 50–70 нм на микротоме LKB-8802A. Срезы монтировали на медные сетки и изучали в электронном микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении 80 кВ. Фотодокументирование проводили с использованием фотопластинок для ядерных исследований. Затем их сканировали и просматривали при помощи ПК. Миелопероксидаза выявляется в митохондриях: продукт реакции обнаруживается в кристах и в наружном отсеке. Учитывали процент митохондрий с миелопероксидазной активностью в 20 фотопластинок. Рассчитывали процент митохондрий с активностью МП Мф по отношению к МП неактивных клеток.

В мазках периферической крови оценивали активность МП нейтрофильных гранулоцитов (НГ) по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК), рассчитываемому по формуле:

$$СЦК = \frac{a \cdot 4 + b \cdot 3 + c \cdot 2 + d \cdot 1 + e \cdot 0}{100},$$

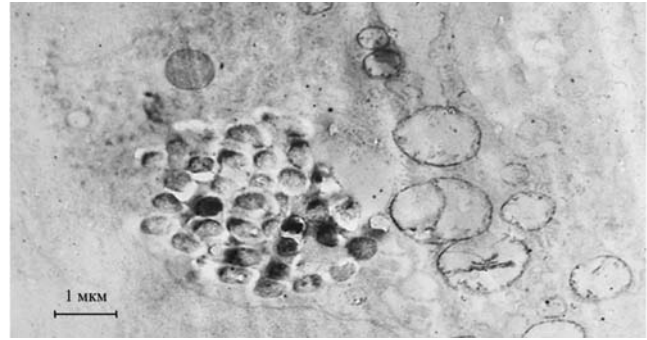
где a, b, c, d, e — количество клеток с очень высокой, средней, низкой активностью и отсутствием ее соответственно, определяемым по интенсивности специфического окрашивания 100 нейтрофилов [13].

С помощью программы StatTech (Россия) осуществляли статистическую обработку результатов исследования. Представляемые данные отражают среднее значение  $\pm$  стандартную ошибку среднего. В группах сравнения использовали критерий Манна — Уитни, оценивая различия при постоянно выбранном уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В ходе исследования установлено статистически значимое различие в количестве пероксидазо-активных митохондрий у больных с длительными сроками безрецидивного периода и больных с частыми рецидивами заболевания.

У больных с частыми рецидивами заболевания, независимо от формы лепрозного процесса, отмечалась низкая активность МП Мф с отсутствием отложений маркера в области мембран фагосом и вокруг *M. leprae* в электронно-прозрачной зоне (рис. 1). У больных с формой лепры ВВ процентное



**Рис. 1.** Группа *M. leprae* на фоне низкой активности МП, локализующейся в мембранах отдельных митохондрий лепрозных макрофагов. Окраска диаминобензидином, дополнительное контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца

содержание митохондрий, активных на МП, колебалось в пределах 6–36%, у больных с формами лепры LLs и LLp — в пределах 17–37% и 9–39% соответственно (табл.). Низкая активность МП Мф коррелировала с таковой в нейтрофилах, что подтверждает постоянную взаимосвязь гранулоцитарной и макрофагальной клеточных систем [5].

Таблица

### Связь уровня активности МП лепрозных макрофагов и нейтрофилов крови больных лепрой со степенью регресса заболевания

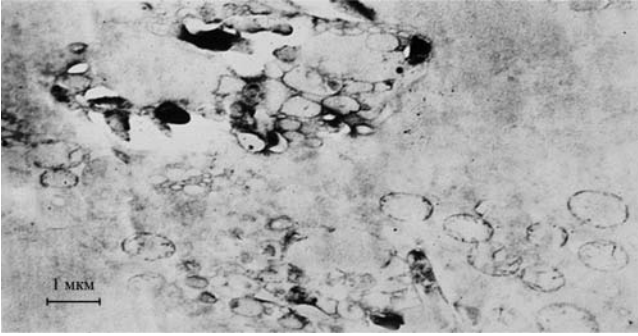
Показатель	Диагноз	Больные без рецидивов	Больные с рецидивами
МП Мф (%)	ВВ	77,09 $\pm$ 2,88	25,40 $\pm$ 2,86**
	LLs	69,91 $\pm$ 6,95	25,52 $\pm$ 0,93**
	LLp	76,01 $\pm$ 0,68	24,58 $\pm$ 1,66**
МП НГ (усл. ед.)	ВВ	2,51 $\pm$ 3,98	1,83 $\pm$ 0,06*
	LLs	2,45 $\pm$ 2,81	1,89 $\pm$ 0,03*
	LLp	2,54 $\pm$ 0,97	1,78 $\pm$ 0,09*

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с показателями активности МП больных без рецидива заболевания.

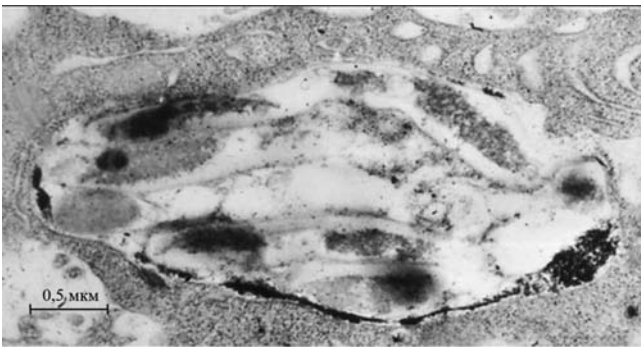
Доказано, что недостаточная активность фагоцитарной МП после дегранулирования нейтрофильных клеток в формирующихся фагосомах способствует созданию условий для незавершенного фагоцитоза проглоченных микобактерий.

У больных с наиболее высоким процентом пероксидазо-активных митохондрий (79–92%) наличие активности МП на мембранах фагосом и в электронно-прозрачной зоне (рис. 2, 3) коррелировало с быстрым и стойким регрессом лепрозного процесса и большими сроками безрецидивного периода, что определено в сопоставлении данных историй болезней с результатами, полученными в ходе нашего исследования. Было обнаружено, что у больных без рецидива с формами лепры ВВ и LLs активность МП в нейтрофилах была выше в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ),





**Рис. 2.** Высокая активность МП в мембранах отдельных митохондрий лепрозных макрофагов и вокруг *M. Leprae*. Окраска диаминобензидином, дополнительное контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца



**Рис. 3.** Активность МП на мембране фагосомы в электронно-прозрачной зоне, окружающей *M. leprae*. Окраска диаминобензидином, дополнительное контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца

а процентное содержание пероксидазо-активных митохондрий — в 3 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с данными показателями больных с рецидивом заболевания (см. табл.). При сравнении исследуемых маркеров групп больных без рецидива с формой лепры LLr степень активности МП НГ возросла в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), процент митохондрий с активностью МП Мф — в 3 раза ( $p < 0,01$ ) относительно больных с рецидивами (см. табл.).

### Обсуждение

Высокая активность МП Мф отражает множественный и сложный синергизм между содержащим фагосом. Мф приобретают отсутствующую у них МП путем поглощения гранул нейтрофильных клеток, с нормальным уровнем МП, являющейся высокореакционно токсичной для бактерий. Предположительно степень активности МП НГ является надежным критерием оценки способности к активному лизису бактерий фагоцитами. Высокая степень активности данного фермента в нейтрофилах, которые направляются в очаг воспаления, разрушаются в тканях и фагоцитируются макрофагами, приводит к инициации образования

гипогалоидов, тем самым повышая антимикробную активность макрофагов [4, 5].

Миелопероксидазная система, являясь основной бактерицидной системой фагоцитов, служит маркером интенсивности воспалительных процессов, от активности которой зависит характер течения инфекционного процесса [14]. Продукты окисления системы миелопероксидазы способны эффективно декарбоксиллировать аминокислоты, чувствительные микроорганизмы до полного их растворения [4]. Риск возникновения инфекционных осложнений у больных тесно связан со снижением активности МП. Низкие показатели МП фагоцитов крови обнаружены у больных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями [14]. Риск возникновения инфекционных осложнений у больных хроническим миелолейкозом также связан со снижением активности МП нейтрофилов крови [15].

Зрелые Мф, которые составляют основную массу гранулемы при лепре, в норме имеют низкий уровень активности МП [16, 17]. В ходе нашего исследования установлено, что во всех случаях, если степень активности МП в нейтрофилах крови высокая, то и Мф имеют уровень активности МП, достаточный для лизиса и деградации патогенных микроорганизмов. Способность к активному лизису бактерий макрофагами, после поглощения нейтрофилов, богатых МП, определяет один из механизмов барьерной функции организма [17, 18].

Анализ противолепрозной терапии в сопоставлении с уровнем активности МП НГ периферической крови при поступлении больных в стационар показал, что высокий уровень активности МП НГ коррелирует с быстрой элиминацией возбудителя из организма и наибольшей эффективностью терапии. У всех больных с частыми рецидивами и более тяжелым течением заболевания отмечалась более низкая активность МП НГ, чем в группе без рецидива.

### Заключение

Таким образом, определение активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови может выступать прогностическим маркером для определения эффективности противолепрозной терапии и риска развития рецидивов заболевания во время лечения и после него.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины».



## Литература

1. Al-Mendalawi M. Multidrug-resistant tuberculosis and leprosy: An unsolved mystery. *Lung India*. 2017;34(6):579.
2. Fava VM, Dallmann-Sauer M, Schur E. Genetics of leprosy: today and beyond. *Human Genetics*. 2020;139:835-846.
3. Орлов, Ю.П. Патофизиологические аспекты кислородного, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях / Ю.П. Орлов, С.В. Свиридов, Е.Н. Какуля // Клиническое питание и метаболизм. — 2021. — Т. 2, № 2. — С. 66–79.
4. Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *Leukoc Biol*. 2013;93(2):185-98.
5. Rosa TLSA, Marques MAM, DeBoard Z, et al. Reductive Power Generated by Mycobacterium leprae Through Cholesterol Oxidation Contributes to Lipid and ATP Synthesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;28(11):709972.
6. Smokes V, Tavares IF, Pignataro et al. Neutrophils in leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:495.
7. Hilda DN, Das S, Tripathi S, et al. The role of neutrophils in tuberculosis: a bird's-eye view. *Innate Immunity*. 2020;26(4):240-247.
8. Paths VE, Christopher M, Budiamal S. Leprosy and the immune system: A look at the innate immune system. *IJL: Indian Journal of Leprosy*. 2021;93:391-403.
9. Diman A, Talukdar S, Chaubey GK, et al. Regulation of the macrophage cell surface by GAPDH changes the internalization of LL-37 and subsequent effects in the cell. *Journal of Innate Immunity*. 2023;15(1):581-598.
10. Margraf A, Lowell KA, Zarubok A. Neutrophils in acute inflammation: modern concepts and translational consequences. *Blood, Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139(14):2130-2144.
11. Kalagarla S, Aluri R, Soka S, et al. The effectiveness of fluorescence microscopy in comparison with modified Faite-Faraco staining in skin biopsy samples of patients with leprosy is a comparative study. *International Journal of Dermatology*. 2022;61(5):595-599.
12. Abrahamson DR. The Graham and Karnovsky Horseradish Peroxidase Ultrastructural Method: A Premier JHC Citation Classic. *J. Histochem Cytochem*. 2023;71(1):43-45.
13. Гайер Г. Электронная цитохимия / Г.Гайер Под ред. Н.Т. Райхлина, Перевод на русский язык изд-ва Мир. 1974. 488 с.
14. Korablyeva TR, Senchuk IV, Ageeva EE. Modification of the Method for Determining Myeloperoxidase in Blood Neutrophils. *KnE Life Sciences*. 2021;298-304.
15. Филатов, О.Ю. Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор) / О.Ю. Филатов, В.А. Назаров // Патогенез. — 2020. — Т.18, № 4. — С. 4–15.
16. Notarangelo LD, Uzel G, Rao VK. Primary immunodeficiencies: novel genes and unusual presentations. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2019;1:443-448.
17. Пальчун, В.Т. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита / В.Т. Пальчун [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 16. — С. 150–159.
18. Маслов А.К. Возможности прогнозирования эффективности терапии и риска возникновения рецидива лепры / А.К. Маслов, А.А. Ющенко // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 2. — С. 223–225.
19. Prince M, Masuda T, Wheeler MA, et al. Microglia and macrophages associated with the central nervous system — from the origin to the modulation of the disease. *Annual Review of Immunology*. 2021;39:251-277.

## References

1. Al-Mendalawi M. Multidrug-resistant tuberculosis and leprosy: An unsolved mystery. *Lung India*. 2017;34(6):579.
2. Fava VM, Dallmann-Sauer M, Schur E. Genetics of leprosy: today and beyond. *Human Genetics*. 2020;139:835-846.
3. Orlov Yu.P., Sviridov S.V., Kakulya E.N. // Klinicheskoe pitanie i metabolizm. — 2021. — Т. 2, № 2. — С. 66-79.
4. Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *Leukoc Biol*. 2013;93(2):185-98.
5. Rosa TLSA, Marques MAM, DeBoard Z, et al. Reductive Power Generated by Mycobacterium leprae Through Cholesterol Oxidation Contributes to Lipid and ATP Synthesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;28(11):709972.
6. Smokes V, Tavares IF, Pignataro et al. Neutrophils in leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:495.
7. Hilda DN, Das S, Tripathi S, et al. The role of neutrophils in tuberculosis: a bird's-eye view. *Innate Immunity*. 2020;26(4):240-247.
8. Paths VE, Christopher M, Budiamal S. Leprosy and the immune system: A look at the innate immune system. *IJL: Indian Journal of Leprosy*. 2021;93:391-403.
9. Diman A, Talukdar S, Chaubey GK, et al. Regulation of the macrophage cell surface by GAPDH changes the internalization of LL-37 and subsequent effects in the cell. *Journal of Innate Immunity*. 2023;15(1):581-598.
10. Margraf A, Lowell KA, Zarubok A. Neutrophils in acute inflammation: modern concepts and translational consequences. *Blood, Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139(14):2130-2144.
11. Kalagarla S, Aluri R, Soka S, et al. The effectiveness of fluorescence microscopy in comparison with modified Faite-Faraco staining in skin biopsy samples of patients with leprosy is a comparative study. *International Journal of Dermatology*. 2022;61(5):595-599.
12. Abrahamson DR. The Graham and Karnovsky Horseradish Peroxidase Ultrastructural Method: A Premier JHC Citation Classic. *J. Histochem Cytochem*. 2023;71(1):43-45.
13. Gajer G. E'lektronnaya citoximiya Pod red. N.T.Rajxlina, Perevod na russkij yazyk izd-va Mir. 1974. 488 s.
14. Korablyeva TR, Senchuk IV, Ageeva EE. Modification of the Method for Determining Myeloperoxidase in Blood Neutrophils. *KnE Life Sciences*. 2021;298-304.
15. Filatov O.Yu., Nazarov V.A // Patogenez. — 2020. — Т.18, № 4. — С. 4-15.
16. Notarangelo LD, Uzel G, Rao VK. Primary immunodeficiencies: novel genes and unusual presentations. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2019;1:443-448.
17. Pal'chun V.T., Kryukov A.I., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. // Meditsinskiy sovet. — 2020. — №16. — С.150-159.
18. Maslov A.K., Yushchenko A.A. // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. — 2009. — Т. XVI, № 2 — С. 223-225.
19. Prince M, Masuda T, Wheeler MA, et al. Microglia and macrophages associated with the central nervous system — from the origin to the modulation of the disease. *Annual Review of Immunology*. 2021;39:251-277.

---

*Авторский коллектив:*

*Генатулина Гузель Наилевна* – заместитель руководителя научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, к.б.н.; тел.: +7-917-081-68-44, e-mail: genatullina@mail.ru

*Ясенявская Анна Леонидовна* – руководитель научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-917-188-04-10, e-mail: yasen\_9@mail.ru

*Цибизова Александра Александровна* – доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, к.фарм.н.; тел.: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru

*Самотруева Марина Александровна* – заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru



## ОЧЕРЕДНОСТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ КОИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА, ГЕПАТИТОВ В И С

Е.П. Феоктистова<sup>1</sup>, Д.Ю. Константинов<sup>1</sup>, Е.С. Малова<sup>2</sup>, И.П. Балмасова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>2</sup> Медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

### Contagious order as a risk factor for liver fibrosis progression in co-infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses

E.P. Feoktistova<sup>1</sup>, D.Yu. Konstantinov<sup>1</sup>, E.S. Malova<sup>2</sup>, I.P. Balmasova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University Samara, Russia

<sup>2</sup>REAVIZ Medical University, Samara, Russia

<sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

#### Резюме

В случаях тройного коинфицирования ВИЧ/ВГС/ВГВ значительно ухудшается прогноз и сокращается продолжительность жизни пациента в связи с быстрым прогрессированием фиброзного поражения печени или развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Цель: проверка гипотезы о том, что одним из факторов риска неблагоприятного течения коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ является порядок поступления патогена в организм пациента, а также временной промежуток между коинфицированием.

Материалы и методы: в ходе исследования анализировались анамнестические данные и результаты прямого наблюдения в течение 1–2 лет 97 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС/ВГВ. Среди пациентов выделяли 3 группы исследования: 1) ВИЧ как первый патоген; 2) ВГС как первый патоген; 3) ВГВ как первый патоген. У каждого пациента учитывался срок в годах, прошедший между попаданием первого и последующего патогена. У всех пациентов в период наблюдения определялась вирусная нагрузка ВИЧ, ВГС, ВГВ методом ПЦР, а также проводилась ежегодная транзитная фиброэластометрия печени с определением стадии фиброза по шкале METAVIR.

Результаты: было установлено, что риск прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, связан с ситуацией, когда первым патогеном является ВИЧ, а также в случаях, когда первым патогеном служит ВГВ, промежуток времени между поступлением в организм ВГВ и грухих вирусос составляет <5 лет или >10 лет, а стабильное течение фиброза печени протекает при вирусной нагрузке ВГВ >7200 копий/мл. В группе риска при проведении антиретровирусной терапии наиболее эффективно сочетание ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ, а также лечение препаратами прямого противовирусного действия. Таким образом, очеред-

#### Abstract

In triple co-infection with HIV/HCV/HBV, the prognosis is significantly poorer and life expectancy is lower because of the rapid progression of liver fibrosis or development of hepatocellular carcinoma. The aim of this study was to test the hypothesis that one of the risk factors for the unfavorable course of HIV/HCV/HBV co-infection is contagious order and the interval between coinfections. The study analyzed anamnestic data and the results of direct follow-up of 97 patients co-infected with HIV/HCV/HBV for 1-2 years. Patients were divided into three study groups: (1) HIV as the first pathogen, (2) HCV as the first pathogen, and (3) HBV as the first pathogen. For each patient, the period (in years) between the acquisition of the first and subsequent pathogens was considered. During the follow-up period, viral HIV, HCV, and HBV load was assessed by PCR, and annual transient liver fibro-elastometry was performed to determine the fibrosis stage using the METAVIR scoring system. The risk of progressive liver fibrosis in HIV/HCV/HBV co-infection is higher when HIV or HBV is the first pathogen, but the interval between the acquisition of HBV and other viruses is <5 years or >10 years. Meanwhile, a stable course of liver fibrosis is associated with an HBV viral load of >7,200 copies/ml. In the risk group, the most effective antiretroviral therapy was a combination of reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, and direct antiviral (anti-HCV) drugs. Therefore, the order of infection and intervals between pathogen acquisition in triple co-infection with HIV/HCV/HBV have a significant effect on liver fibrosis progression, which requires specific approaches to the organization of diagnostic tests and the control of antiretroviral therapy.

ность инфицирования человека и временной интервал для поступления патогенов в организм пациентов при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ в значительной мере влияют на степень прогрессирования фиброзного процесса печени, что требует особых подходов как в организации диагностических исследований, так и при проведении антиретровирусной терапии.

**Ключевые слова:** коинфекция ВИЧ/ВГС/ВГВ, порядок поступления патогенов, прогрессирующий фиброз печени.

**Key words:** HIV/HCV/HBV co-infection, order of pathogen acquisition, progressive liver fibrosis.

## Введение

Высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС) среди ВИЧ-инфицированных лиц признан в настоящее время глобальной проблемой общественного здравоохранения, при этом до 9% пациентов подвергаются тройному коинфицированию (ВИЧ/ВГС/ВГВ) [1]. В источниках научной литературы подчеркивается довольно быстрое прогрессирование ВГВ и ВГС у лиц, одновременно инфицированных ВИЧ, даже в эпоху антиретровирусной терапии. У этих пациентов обычно ухудшается прогноз и сокращается продолжительность жизни, причем у значительной части пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС ускоряется наступление терминальной стадии заболевания печени или развитие гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с лицами, страдающими моноинфекцией в виде хронического гепатита В или С [2, 3, 4]. Однако, несмотря на обширные данные литературы, посвященные медицинскому значению проблемы коинфекций ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС, мало что известно об исходах, прогнозе и лечении тройной инфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС [5].

К настоящему времени стало известно, что пациенты, инфицированные как ВГВ, так и ВГС, могут иметь широкий спектр вирусологических профилей, при этом были задокументированы различные модели вирусного доминирования. В большинстве случаев ВГС является доминирующим и подавляет репликацию ВГВ, но и ВГВ может ингибировать репликацию ВГС [6]. Как бы то ни было, но основной причиной смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ВГВ и ВГС является терминальная стадия заболевания печени при количестве клеток  $CD4^+ > 100/\text{мкл}$  [7].

В исследовании Kwofie et al. [8] при обсуждении эффективности лечения вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных лиц ссылаются на механизмы, лежащие в основе коинфекции ВИЧ-ВГС/ВГВ, которые включают пролиферацию ВГС и подавление Т-хелперных клеток, тогда как инфекция ВГВ связана с усилением апоптоза Т-клеток. При этом отмечается значение гепатотоксичности,

связанной с применением антиретровирусной терапии и являющейся причиной повышенной заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В настоящее время есть все основания считать, что ВИЧ инфицирует клетки печени, вызывая повреждение печени, приводящее к фиброзу и повышению уровня печеночных ферментов; процесс повреждения печени еще больше обостряется при наличии инфекций ВГВ и ВГС [9]. В этой связи влияние схем антиретровирусной терапии при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ на фиброзные процессы в печени заслуживает отдельного внимания.

В нашей предыдущей публикации обсуждался новый методический подход к оценке фиброзного процесса в печени, при котором основным критерием риска его неблагоприятного течения и выбора схемы антиретровирусной терапии служила очередность инфицирования при коинфекциях ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ [9].

**Цель исследования** — определение влияния очередности инфицирования и интервала между поступлением патогенов при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ на прогрессирование фиброза печени с учетом схемы назначения препаратов для антиретровирусной терапии.

## Материалы и методы исследования

Объектами исследования служили 97 пациентов Самарского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, коинфицированных тремя патогенами вирусной природы, — ВИЧ/ВГС/ВГВ.

В критерии отбора пациентов для исследования, помимо диагноза, входила продолжительность наблюдения от 1 года до 15 лет при наличии результатов ежегодной транзитной эластометрии, включая год исследования. Все пациенты были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Диагнозы ВИЧ-инфекции, хронических гепатитов В и С были подтверждены в соответствии с клиническими рекомендациями.



В исследование входили пациенты на стадиях 3–4В ВИЧ-инфекции с числом CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов >100 клеток/мкл, установленным методом проточной цитофлуориметрии, отсутствием оппортунистических инфекций тяжелого течения, продолжительностью течения вирусных гепатитов В и С не менее 1 года.

На основании анамнестических и документальных данных устанавливалась очередность инфицирования вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С. При отсутствии этих данных или их сомнительном характере пациенты исключались из исследования.

В объекты исследования входили 79 мужчин и 18 женщин при среднем возрасте  $34,2 \pm 14,6$  лет (от 18 до 59 лет). Среди всех пациентов выделяли 3 группы исследования: 1) ВИЧ как первый патоген – 33 человека; 2) ВГС как первый патоген – 50 человек; 3) ВГВ как первый патоген – 14 человек, в каждой группе учитывался срок в годах, прошедший между попаданием первого и последующего патогенов. У всех пациентов в период наблюдения определялась вирусная нагрузка ВИЧ, ВГС, ВГВ методом ПЦР.

Все наблюдаемые пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ), которая предусматривала использование нескольких комбинированных схем лечения: 1) сочетание нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы – 31 человек; 2) сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы – 42 человека; 3) сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы – 24 человека. Комбинация нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы обязательно включала препараты анти-ВГВ действия (тенофовир, ламивудин). Что касается противовирусной терапии, направленной на ВГС-инфекцию, то она проводилась у 46 из 97 пациентов при их примерно равномерном распределении по группам исследования (15 чел. – 45%, 24 чел. – 48%, 7 чел. – 50%, соответственно).

Всем пациентам с интервалом в 1 год проводилась транзитная фиброэластометрия печени на аппарате Фиброскан FS-50 (Франция) с определением стадии фиброза печени по шкале METAVIR: до 5,8 кПа (фиброза нет) – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа (начальный фиброз) – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа (умеренно выраженный фиброз) – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа (значительно выраженный фиброз) – стадия F3; более 12,5 кПа (цирроз печени) – стадия F4.

Фиброз печени оценивался как прогрессирующий при его переходе в течение года на следующую стадию фиброзного процесса по шкале METAVIR при условии изменения жесткости ткани печени в кПа более чем на 10%. Возврат стадии

на предыдущую при том же условии и за тот же период позволял оценить фиброз печени как регрессирующий. При отсутствии этих изменений стадии фиброза печени его течение считалось стабильным [10].

Статистическая обработка частотных данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ONE WAY ANOVA), устанавливающего с помощью критерия Фишера (F) однородность или, наоборот, гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах (критерий гетерогенности признака в группах сравнения при  $p < 0,05$ ). Для определения диагностического значения вирусной нагрузки патогенов определялись 95% доверительные интервалы этих показателей и проводилось построение ROC-кривой с вычислением площади под ROC-кривой (AUC).

### Результаты исследования

Для анализа возможности влияния очередности инфицирования на течение тройного коинфицирования ВИЧ/ВГС/ВГВ прежде всего определялся вариант течения фиброзных процессов в печени у пациентов в зависимости от того, какой вирусный возбудитель поступил в организм первым. Результаты такого исследования представлены на рисунке 1.

Оценка патогенетического значения очередности инфицирования методом однофакторного дисперсионного анализа (One Way ANOVA) с обозначением вируса, инфицирующего организм пациента первым, выявила статистически значимые различия между группами по характеру течения фиброзного процесса в печени.

Наименее благоприятный вариант отмечался в тех случаях, когда первым патогеном был ВИЧ. В этой ситуации частота встречаемости прогрессирующего фиброза печени достигала 70% при полном отсутствии случаев регрессии фиброзных изменений. Наиболее благоприятный результат был зарегистрирован у пациентов, первично инфицированных ВГС: прогрессирующий фиброз встречался в 3,9 раза реже, чем в предыдущей группе, а в 21% случаев наблюдались явления регрессии фиброзного процесса в печени. В группе, в которой первым патогеном был ВГВ, прогрессирование фиброза печени выявлялось в 1,6 раз чаще, чем у пациентов с первичным инфицированием ВГС, при примерно той же частоте встречаемости регрессирующего развития фиброзных изменений.

Далее определялось значение промежутка времени в годах между поступлением первого и второго патогена в организм пациента на характер течения фиброзного процесса в печени. Эти результаты представлены в таблице 1.

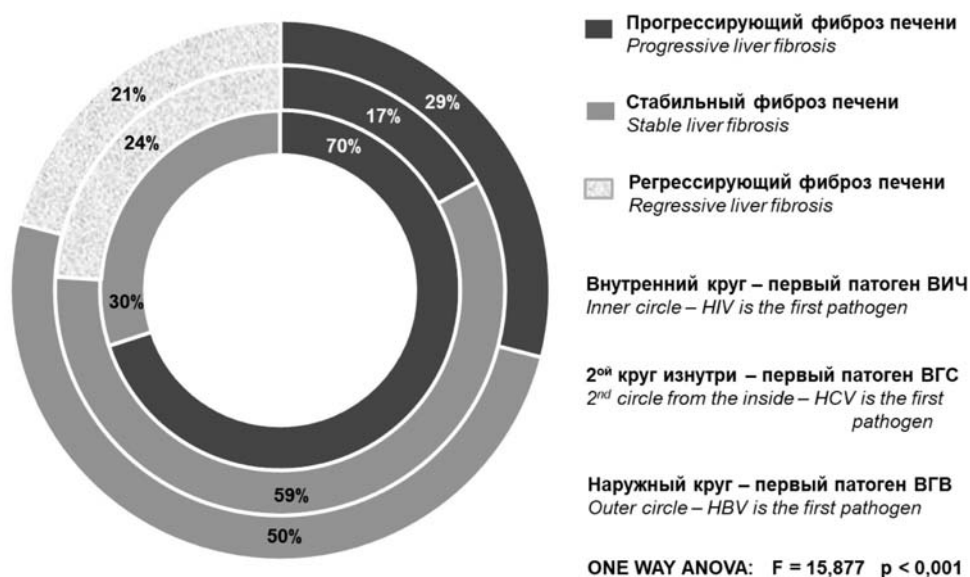


Рис. 1. Взаимосвязь между очередностью инфицирования пациента и/или коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ и характером течения фиброза печени

Таблица 1

**Взаимосвязь между характером течения фиброза печени у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, и интервалом между коинфицированием**

Промежуток времени между попаданием первого и второго патогена (годы)		Варианты течения фиброза печени			One way ANOVA	
		прогрессирующее	стабильное	регрессирующее	F	p
ВИЧ первый патоген	1 – 5 лет	14 чел. / 64%	8 чел. / 36%	–	0,743	0,535
	5 – 10 лет	1 чел. / 50%	1 чел. / 50%	–		
	> 10 лет	8 чел. / 89%	1 чел. / 11%	–		
ВГС первый патоген	1 – 5 лет	3 чел. / 38%	3 чел. / 38%	2 чел. / 25%	2,127	0,110
	5 – 10 лет	1 чел. / 17%	3 чел. / 50%	2 чел. / 33%		
	> 10 лет	4 чел. / 23%	12 чел. / 71%	1 чел. / 6%		
ВГВ первый патоген	1 – 5 лет	2 чел. / 50%	2 чел. / 50%	–	6,859	0,012*
	5 – 10 лет	–	1 чел. / 25%	3 чел. / 75%		
	> 10 лет	2 чел. / 33%	4 чел. / 67%	–		

F – критерий Фишера, p – вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера, \* – статистическая значимость распределения данных по критерию Фишера при p < 0,05

Как показывают данные таблицы 1, промежуток времени между инфицированием первым патогеном и остальными вирусами с позиций статистического анализа играет довольно значительную роль, но только в том случае, если первым патогеном был ВГВ. Наихудший прогноз по прогрессированию фиброзных изменений в печени выявлялся при интервале между инфицированием ВГВ и остальными патогенами от 1 года до 5 лет (50%), второе место по частоте прогрессирования фиброза занимал интервал более 10 лет. В интервале от 5 до 10 лет прогрессирующий фиброз не регистрировался вообще, а у большинства пациентов, хотя оно и было в целом небольшим, наоборот, течение фиброзного процесса было регрессирующим.

В тех случаях, когда первым патогеном был ВИЧ, как уже отмечено, преобладало прогрессирующее течение фиброза печени при полном отсутствии регрессии, но промежуток времени между поступлением этого вируса и остальных патогенов статистически значимого влияния на этот процесс не имел. Аналогичная ситуация отмечалась и в ситуации, когда первым патогеном был ВГС, при преобладании вариантов стабильного течения фиброза.

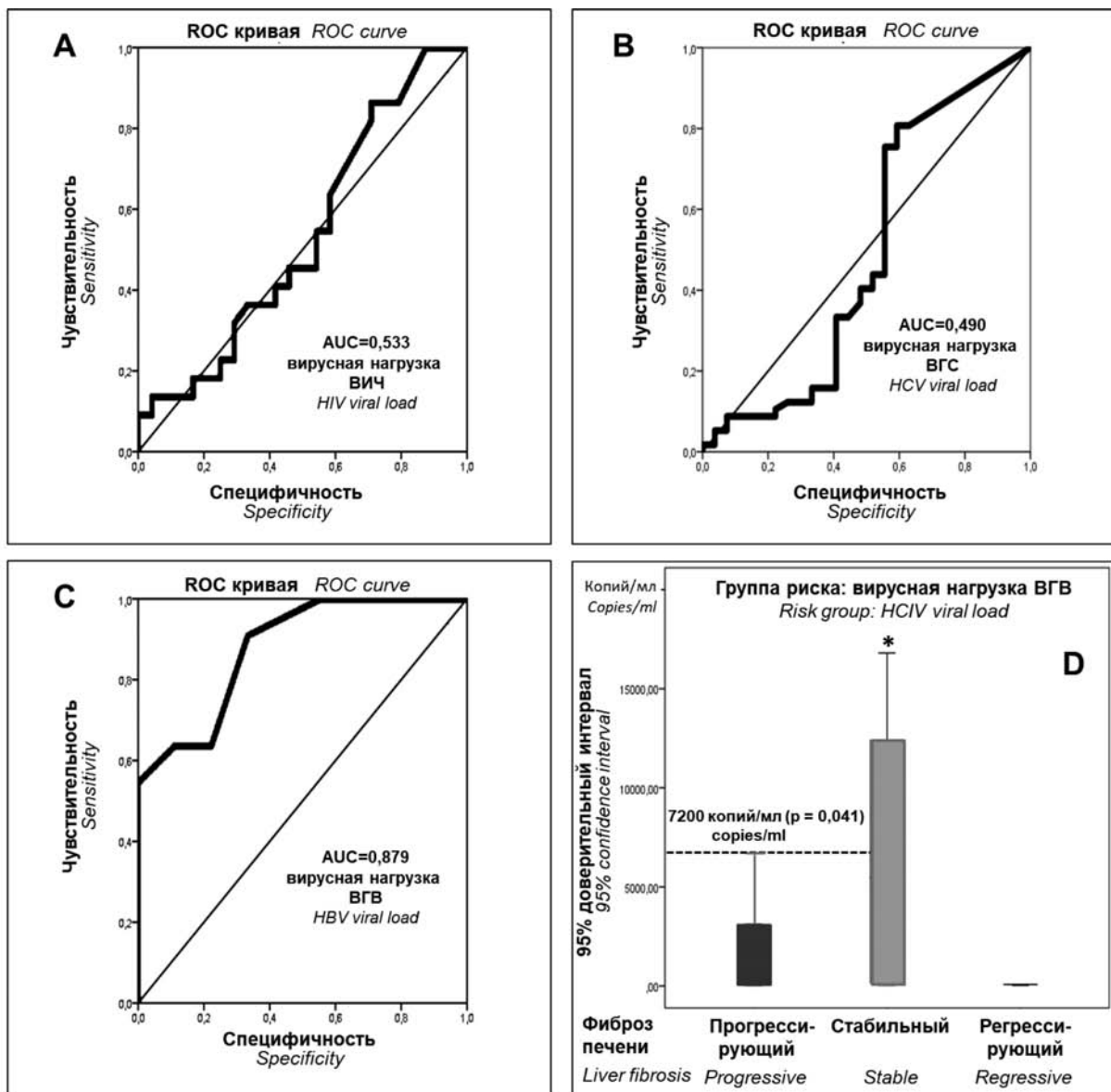
Таким образом, по результатам этого фрагмента исследования можно сформировать группу риска прогрессирования фиброза печени у пациентов, с тройным коинфицированием ВИЧ/ВГС/ВГВ. В эту группу вошли пациенты, у которых

первым патогеном был ВИЧ, а также тех, у кого первым патогеном был ВГВ, но при условии, что промежуток времени между поступлением в организм ВГВ и других вирусов составлял либо менее 5 лет, либо более 10 лет.

Остальные пациенты были отнесены в группу неустановленного риска. При этом следует особо подчеркнуть, что у 8 человек из этой группы, у которых первым патогеном был ВГС, регистрировалось прогрессирующее течение фиброза печени, которое не было напрямую связано с очередностью инфицирования. Дело в том, что в группу, в которой первым патогеном был ВГС, как уже было отмечено выше, входили все 3 варианта течения фиброзного процесса – и прогрессирующий, и стабильный,

и регрессирующий. В связи с этим вполне обосновано предположение, что неблагоприятное течение фиброзного процесса не только может быть связано с очередностью инфицирования, но в некотором проценте случаев может иметь и иной механизм.

В рамках данного исследования проверялась возможность развития неблагоприятного течения фиброзного процесса печени при коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ в зависимости как от очередности инфицирования, так и от вирусной нагрузки каждого из патогенов. Результаты определения диагностического значения вирусной нагрузки каждого вируса в группе риска, сформированной в соответствии с разной очередностью инфицирования, представлены на рисунке 2.



**Рис. 2.** Группа риска у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС/ВГВ: ROC-кривые диагностического значения вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, ВГВ; 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГВ при разных вариантах течения фиброза печени

Рисунок 2 отражает результаты ROC-анализа, проведенного с целью определения диагностической значимости вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, ВГВ у пациентов группы риска, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ. ROC-анализ основан на построении ROC-кривой, отражающей состояние линейной регрессии между чувствительностью и специфичностью диагностического теста, — в данном случае вирусной нагрузки каждого возбудителя. Количественным критерием оценки в этом случае служит площадь под ROC-кривой (AUC), величина которой до 0,6 оценивается как диагностически не значимая, а выше 0,8 — как очень высоко значимая при максимуме 1,0.

Как следует из рисунка 2, в группе риска вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС в сравниваемых группах не была диагностически значимой (AUC<0,6), а вирусная нагрузка ВГВ показывала очень высокую диагностическую значимость (AUC>0,8).

Кроме того, график 2D демонстрирует, что по данным определения 95% доверительного интервала значений вирусная нагрузка ВГВ выше 7200 копий/мл даже при стабильном течении фиброза печени ассоциируется с угрозой риска возможного прогрессирования фиброзного процесса и в этом случае может повышать диагностическую ценность выявления такого фактора, как очередность инфицирования при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ.

Для подтверждения диагностического значения вирусной нагрузки возбудителя как вспомогательного теста при коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ целесообразно было провести аналогичные исследования не только в группе риска, но и в группе неустановленного риска. Результаты проведения ROC-анализа в этой группе представлены на рисунке 3.

Как показал ROC-анализ, вирусная нагрузка ВИЧ и ВГВ (см. рис. 2А, 2В) с точки зрения взаи-

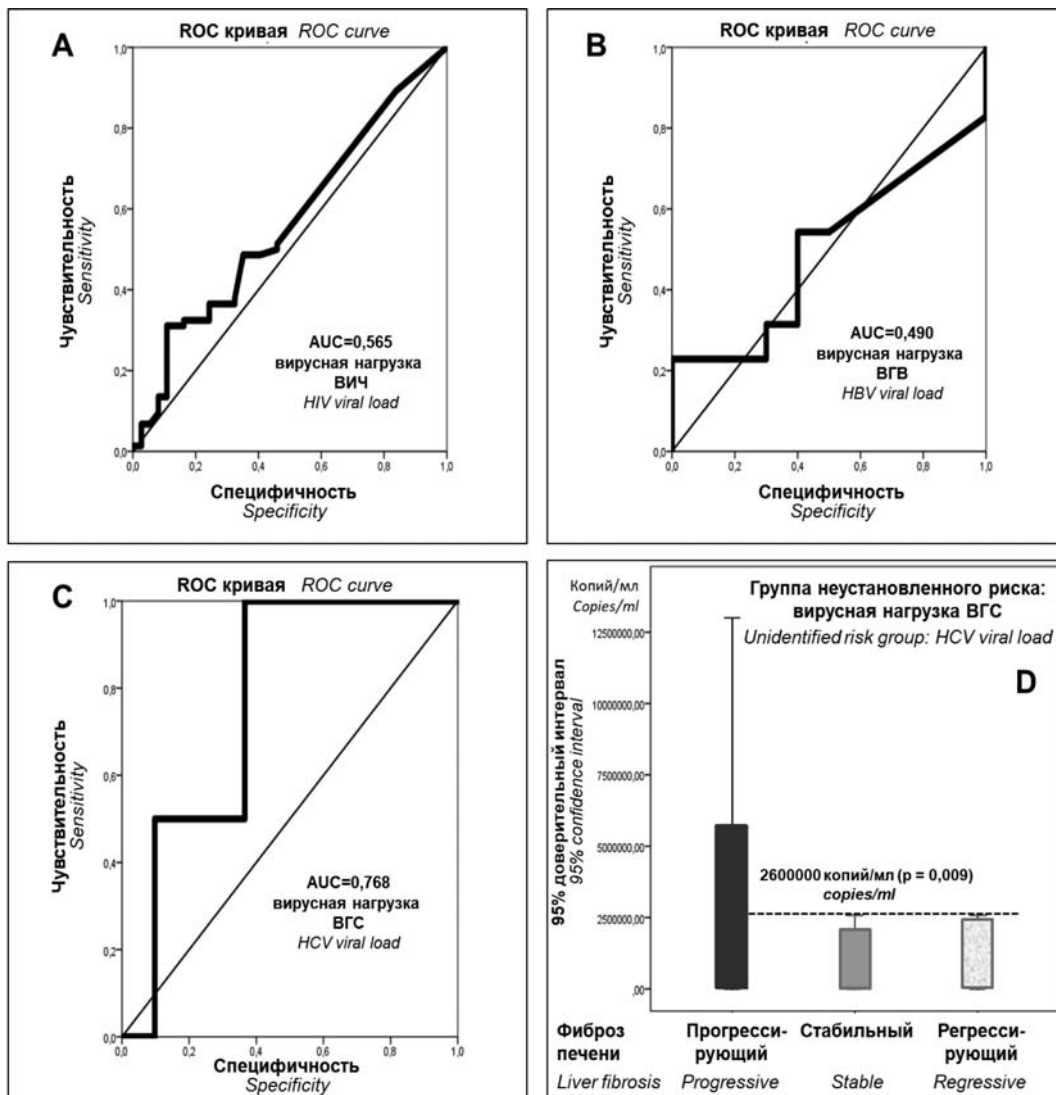


Рис. 3. Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС/ВГВ, группа условного риска: ROC-кривые диагностического значения вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, ВГВ; 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГС при разных вариантах течения фиброза печени



мосвязи с течением фиброзного процесса в печени в группе неустановленного риска диагностического значения практически не имела ( $AUC < 0,6$ ). В то же время вирусная нагрузка ВГС (см. рис. 2С) была связана с характером течения фиброза печени, с относительно высокой диагностической значимостью ( $AUC = 0,768$ ).

Рисунок 3 включает также график по 95% доверительным интервалам вирусной нагрузки ВГС (ЗД) при разных вариантах течения фиброзного процесса. Как следует из графика, наибольший уровень вирусной нагрузки ВГС наблюдается именно при прогрессирующем течении фиброза печени, при этом значения показателя выше 2 600 000 копий/мл, безусловно, ассоциируются у пациента с прогрессирующим течением фиброза печени.

Таким образом, помимо очередности инфицирования при коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ, дополнительное диагностическое значение по неблагоприятному течению фиброза печени имеет такой показатель, как вирусная нагрузка ВГВ и ВГС. Если при установленной очередности инфици-

рования пациент был отнесен в группу риска, но в момент исследования имеет стабильное течение фиброза печени, риск перехода в прогрессирующий фиброз значительно возрастает при вирусной нагрузке ВГВ выше 7200 копий/мл. При принадлежности больного к группе неустановленного риска и ситуации, когда первым патогеном служит ВГС, определение вирусной нагрузки этого патогена и ее величина выше 2 600 000 копий/мл позволяют диагностировать прогрессирующее течение фиброзного процесса в печени, даже если срок наблюдения пациента менее 1 года.

Поскольку свою лепту в повреждение печени может вносить противовирусная терапия, далее уточнялось, как взаимосвязаны риск прогрессирующего течения фиброза печени и используемая для лечения схема антиретровирусной терапии (АРТ) при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ. Полученные результаты в процентном выражении при сравнении их с помощью коэффициента дисперсии Фишера (метод One Way ANOVA) представлены на рисунке 4.

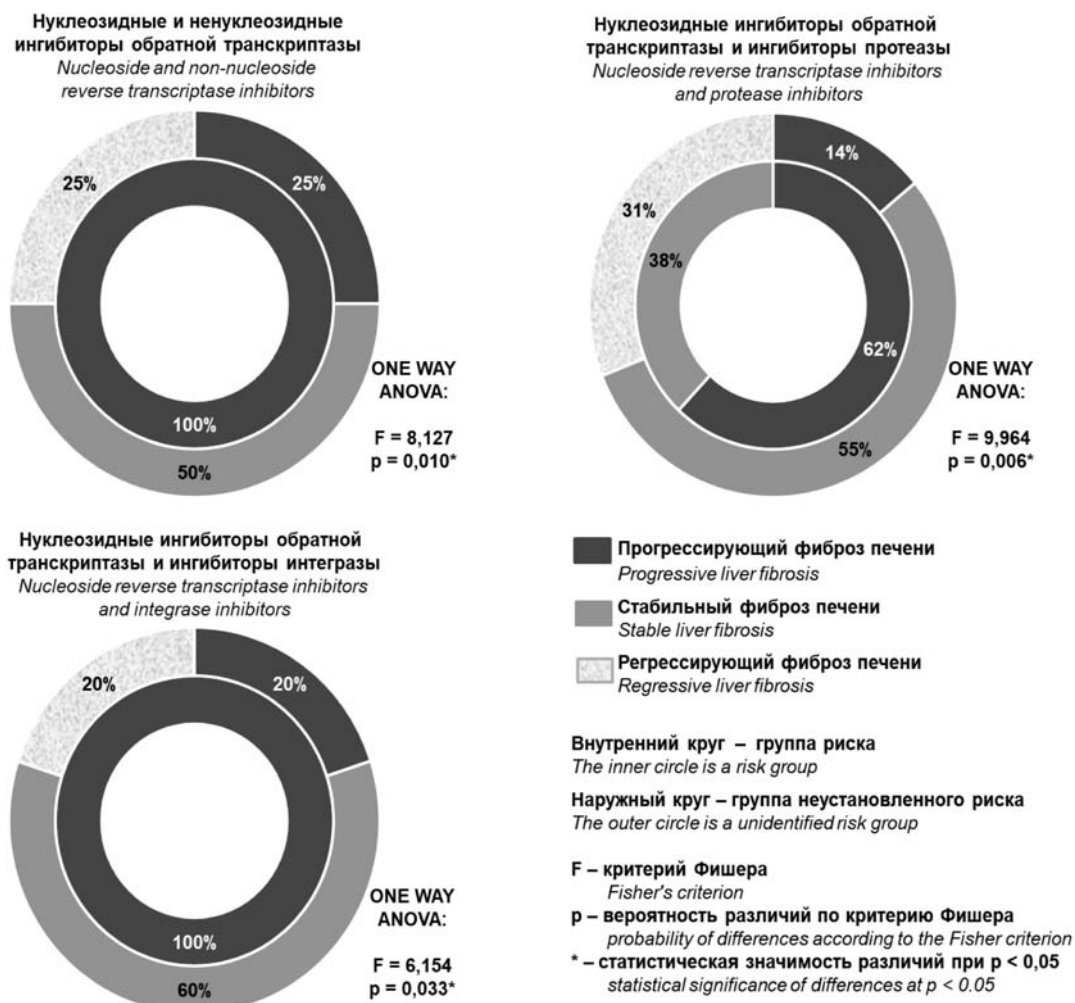


Рис. 4. Соответствие схемы антиретровирусной терапии характеру течения фиброза печени в группах риска и неустановленного риска при коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ

Как следует из рисунка 4, сочетание различных групп препаратов для антиретровирусной терапии вызывало неоднозначное воздействие на течение фиброза печени у коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ пациентов, статистически значимо различающиеся в группах риска и неустановленного риска.

Так, комбинация нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ у пациентов группы риска при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ в 100% случаев сопровождалась прогрессированием фиброза печени, в то время как в группе с неустановленным риском подобная комбинированная терапия приводила к прогрессирующему поражению печени только в 25% случаев. Более того, в группе неустановленного риска с такой же частотой регистрировалась регрессия фиброзного процесса.

Практически аналогичный результат наблюдался при АРТ с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и ингибиторов интегразы этого вируса с той только разницей, что на число пациентов с неустановленным риском и прогрессирующим и регрессирующим фиброзом печени приходилось по 20 – 25% случаев.

Несколько иная ситуация наблюдалась при сочетании ингибиторов обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ. На долю пациентов группы риска с прогрессирующим фиброзным процессом в печени приходилось 62%, а в остальных случаях течение фиброза имело стабильный характер. Более благоприятная ситуация наблюдалась в группе неустановленного риска: частота прогрессирующего течения снижалась в 4,4 раза при регистрации регрессирующего течения фиброза печени в 38% случаев.

Таким образом, наиболее рациональным при проведении антиретровирусной терапии, независимо от исходной степени риска прогрессирования фиброза печени, является сочетание ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ.

### Обсуждение

Начиная с 2000-х гг., появилась серия работ преимущественно экспериментального характера, посвященных возможным механизмам влияния очередности инфицирования на характер течения хронических инфекционных процессов, которые авторы связывали с тем, что при коинфицировании иммунный ответ на первый патоген, включая отсутствие иммуносупрессии и развитие иммунологической памяти, проявляет гораздо большую эффективность, чем на последующие патогены, — отсюда преобладание патогенетических воздействий вторичных патогенов на фоне ослабления их иммунного контроля в ходе коинфекции [11, 12, 13, 14]. Значение этого феномена в клинической

практике, в частности, при коинфекциях ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГС/ВГВ наиболее доказательно было показано в отечественной научной литературе, в том числе и в работах с нашим участием [9, 10].

По результатам данного исследования было установлено, что очередность поступления патогенов в организм человека при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ влияет на степень прогрессирования фиброзного процесса печени, что требует особых подходов как к организации диагностических исследований, так и к проведению антиретровирусной терапии.

Было показано, например, что в тех случаях, когда первым патогеном служил ВИЧ, фиброз печени прогрессировал наиболее часто. В соответствии с представленными выше ссылками на литературные источники можно предполагать, что в ответ на ВИЧ в этих случаях иммунные реакции реализовались более эффективно, чем на вирусы гепатитов, что косвенно подтверждалось довольно низкой вирусной нагрузкой ВИЧ, если этот вирус служил первым патогеном. В результате наибольшее патогенетическое воздействие на организм пациента сочетанно осуществляли вирусы гепатитов В и С, что проявлялось преобладанием их повреждающего действия на печень.

Риск прогрессирующего течения фиброзного процесса в печени при тройном коинфицировании был также связан с ситуацией «ВГВ — первый патоген», хотя и с ограничением по интервалам между поступлением первого и остальных патогенов (до 5 лет и после 10 лет). Действительно наши результаты показали, что вирусная нагрузка ВГВ в группе риска была относительно невысокой. Что касается интервалов между коинфицированием, дающим неблагоприятный эффект, то можно предположить следующий механизм. Как было продемонстрировано в ряде источников литературы, повторно поступающие патогены, в отличие от первичных, проявляют патогенетические эффекты в условиях иммуносупрессии и нарушения механизмов иммунологической памяти [13, 14]. Можно предположить (но это, безусловно, нуждается в дальнейшем подтверждении), что существует некий временной интервал (в нашем случае 5 – 10 лет), в который выраженность иммуносупрессивных механизмов уже снижается, в то время как степень нарушений со стороны иммунологической памяти еще не достигла клинически значимого эффекта. Трудно интерпретируется пока и тот факт, что в группе риска при первичности поступления в организм ВГВ и в случае стабильного течения фиброза печени вирусная нагрузка ВГВ была значительно повышена по сравнению с остальными пациентами, а при значениях > 7200 копий/мл приобретает даже прогностическое значение.

Что касается остальных пациентов, не входящих в группу риска, то была установлена категория из 8 человек, у которых ВГС был первым патогеном, фиброз печени принимал прогрессирующее течение, но только на фоне очень высокой вирусной нагрузки ВГС (>2 600 000 копий/мл). Интересно, что все эти 8 человек получали АРТ в виде комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. В одной из публикаций прошлого года отмечается, что при подобной схеме АРТ коинфекция вирусом гепатита С была наиболее важным ковариантным фактором риска неблагоприятного течения фиброза печени с учетом того, что в ее состав входил гепатотоксичный ритонавир [15], отсутствующий в наших схемах лечения.

Таким образом, несмотря на обилие «белых пятен» в научной оценке полученных результатов, следует признать, что одним из факторов риска неблагоприятного течения фиброза печени могут служить очередность и временной интервал поступления патогенов в организм пациентов с коинфицированием ВИЧ/ВГС/ВГВ. При учете этих факторов у пациентов можно прогнозировать неблагоприятное течение фиброза печени даже при сроке наблюдения пациента < 1 года, когда установить прогресс или регресс фиброзного процесса клинически еще невозможно. Более того, определение принадлежности пациента к группе риска в перспективе может позволить, как было показано в данной работе, внести необходимую коррекцию в схемы антиретровирусной терапии.

## Выводы

1. К числу факторов риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, принадлежат:

- очередность инфицирования пациента вирусными возбудителями;
- временной промежуток между коинфицированием различными патогенами;
- вирусная нагрузка возбудителей.

2. У пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, риск прогрессирующего течения фиброза печени связан со следующими ситуациями:

- первым патогеном является ВИЧ, когда риск прогрессирующего течения фиброза печени достигает 70% и не зависит от временного промежутка между коинфицированием вирусами гепатитов В и С и величины их вирусной нагрузки;
- первым патогеном служит ВГВ, когда промежуток времени между поступлением в организм ВГВ и других вирусов составляет <5 лет или >10 лет, а также если вирусная нагрузка ВГВ >7200 копий/мл;

- первым патогеном служит ВГС, но только при вирусной нагрузке ВГС >2 600 000 копий/мл.

3. При коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ перспективным направлением для дальнейшего исследования является изучение взаимосвязи между схемой антиретровирусной терапии и риском прогрессирования фиброза печени, как показывают примеры по неоднозначной эффективности АРТ с использованием сочетаний препаратов различного механизма действия.

## Литература

1. Skrzat-Klapaczynska A., Matfosz B., Otelea D., Harxhi A., Vassilenko A., Bolokadze N., et al. Epidemiological characteristics and access to end-stage liver disease care for HIV-positive patients with HCV and/or HBV coinfections in Central/Eastern European and neighboring countries – data from the ECEE network. *Przegl Epidemiol.* 2019; 73 (1): 61-68. <https://doi.org/10.32394/pe.73.07>
2. Ganesan M., Poluektova L.Y., Kharbanda K.K., Osna N.A. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses comorbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (4): 398 – 410. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398>
3. Рассохин, В.В. Вопросы эпидемиологии и патогенеза сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ / В.В. Рассохин, Е.В. Боева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – № 12 (1). – С. 32 – 46. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46>
4. Cheng Z., Lin P., Cheng N. HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 713981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>
5. Mehershanhi S., Haider A., Kandhi S., Sun H., Patel H. Prevalence of hepatocellular carcinoma in HIV patients coinfected or triple infected with hepatitis B and hepatitis C in a community hospital in South Bronx. *Cureus.* 2022; 14 (6): e26089. <https://doi.org/10.7759/cureus.26089>
6. Mavilia M.G., Wu G.Y. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *J Clin Transl Hepatol.* 2018; 6 (3): 296-305. <https://doi.org/>
7. Guo P.L., Cai W.P., Chen X.J., He H.L., Hu F.Y., Tang X.P., et al. [Research on the causes of death associated with combined effects of HBV and HCV infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018; 26 (7): 495-498. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.003>
8. Kwofie T.B., Adigbli D., Osei-Yeboah J., Ativi E., Lokpo S.Y. Hepatitis B and C infections in HIV-1 patients on combination antiretroviral therapy (cART) in Ghana: implications for immunologic recovery, clinical response to treatment, and hepatotoxicity. *Heliyon.* 2021; 7 (6): e07172. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07172>
9. Феоктистова, Е.П. Порядок поступления в организм вирусов иммунодефицита человека и гепатитов В и С как фактор риска прогрессирующего фиброза печени при коинфицировании этими вирусами / Е.П. Феоктистова, Д.Ю. Константинов, И.П. Балмасова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – №2 (128). – URL: <https://research-journal.org/archive/2-128-2023-february/10.23670/IRJ.2023.128.31> (дата обращения: 17.02.2023). <https://doi.org/0.23670/IRJ.2023.128.31>
10. Масляков В.В., Аристанбекова М.С. Методика прогнозирования прогрессирующего фиброза печени у больных коинфекцией вируса иммунодефицита человека и вирусного гепатита С / В.В. Масляков, М.С. Аристанбекова // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 143 – 151. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng



11. Van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology*. 2007; 212 (6): 475–490. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.009

12. De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, et al. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals. *J Immunol*. 2002; 168 (4): 1704–1709. doi: 10.4049/jimmunol.168.4.1704

13. Sehwat S, Suryawanshi A, Hirashima M, et al. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators. *J Immunol*. 2009; 182 (5): 3191–3201. doi: 10.4049/jimmunol.0803673

14. Stelekati E, Shin H, Doering TA, et al. Bystander chronic infection negatively impacts development of CD8(+) T cell memory. *Immunity*. 2014; 40 (5): 801-813. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.010

15. Young J., Lo Re V. 3rd 3, Kim H.N. et al. Do contemporary antiretrovirals increase the risk of end-stage liver disease? Signals from patients starting therapy in the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2022; 31 (2): 214-224. doi: 10.1002/pds.5379

#### References

1. Skrzat-Klapaczyńska A., Matłosz B., Otelea D., Harxhi A., Vassilenko A., Bolokadze N., et al. Epidemiological characteristics and access to end-stage liver disease care for HIV-positive patients with HCV and/or HBV coinfections in Central/Eastern European and neighboring countries – data from the ECEE network. *Przegl Epidemiol*. 2019; 73 (1): 61-68. <https://doi.org/10.32394/pe.73.07>

2. Ganesan M., Poluektova L.Y., Kharbanda K.K., Osna N.A. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses comorbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (4): 398–410. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398>

3. Rassokhin V.V., Boeva E.V. Issues of epidemiology and pathogenesis of HIV/HCV co-infections. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (1): 32-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46>

4. Cheng Z., Lin P., Cheng N. HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 713981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>

5. Meherashanhi S., Haider A., Kandhi S., Sun H., Patel H. Prevalence of hepatocellular carcinoma in HIV patients co-infected or triple infected with hepatitis B and hepatitis C in a community hospital in South Bronx. *Cureus*. 2022; 14 (6): e26089. <https://doi.org/10.7759/cureus.26089>

6. Mavilia M.G., Wu G.Y. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *J Clin Transl Hepatol*. 2018; 6 (3): 296-305. <https://doi.org/>

7. Guo P.L., Cai W.P., Chen X.J., He H.L., Hu F.Y., Tang X.P., et al. [Research on the causes of death associated with combined effects of HBV and HCV infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018; 26 (7): 495-498. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.003>

8. Kwofie T.B., Adigbli D., Osei-Yeboah J., Ativi E., Lokpo S.Y. Hepatitis B and C infections in HIV-1 patients on combination antiretroviral therapy (cART) in Ghana: implications for immunologic recovery, clinical response to treatment, and hepatotoxicity. *Heliyon*. 2021; 7 (6): e07172. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07172>

9. Feoktistova E. P., Konstantinov D. Y., Balmasova I. P. The intake of human immunodeficiency virus and hepatitis B and C as a risk factor for progressive liver fibrosis in co-infection with this viruses. *International Research Journal*. 2023. 2 (128). Available at: <https://research-journal.org/archive/2-128-2023-february/10.23670/IRJ.2023.128.31> (accessed: 17.02.2023). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.128.31>

10. Maslyakov V.V., Aristanbekova M.S. Procedure for predicting progressing hepatic fibrosis in patients with human immunodeficiency and hepatitis C coinfection. *Health Risk Analysis*. 2020;(2): 143-151. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng (in Russ.)

11. Van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology*. 2007; 212 (6): 475–490. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.009

12. De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, et al. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals. *J Immunol*. 2002; 168 (4): 1704–1709. doi: 10.4049/jimmunol.168.4.1704

13. Sehwat S, Suryawanshi A, Hirashima M, et al. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators. *J Immunol*. 2009; 182 (5): 3191–3201. doi: 10.4049/jimmunol.0803673

14. Stelekati E, Shin H, Doering TA, et al. Bystander chronic infection negatively impacts development of CD8(+) T cell memory. *Immunity*. 2014; 40 (5): 801-813. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.010

15. Young J., Lo Re V. 3rd 3, Kim H.N. et al. Do contemporary antiretrovirals increase the risk of end-stage liver disease? Signals from patients starting therapy in the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2022; 31 (2): 214-224. doi: 10.1002/pds.5379

#### Авторский коллектив:

Феоктистова Екатерина Петровна – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета; тел.: +7-927-688-50-45, e-mail: kateefratova@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-917-157-20-50, e-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Малова Елена Сергеевна – профессор кафедры внутренних болезней Медицинского университета «РЕАВИЗ», д.м.н., профессор; тел.: +7-903-335-74-81, e-mail: alenamalova@mail.ru

Балмасова Ирина Петровна – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор; тел.: +7-910-468-97-72, e-mail: iri.balm@mail.ru





## ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МАРКЕРОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С У УСЛОВНО ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА

А.А. Сарыглар<sup>1,2</sup>, О.В. Исаева<sup>3,4</sup>, В.С. Кичатова<sup>3,4</sup>, М.А. Лопатухина<sup>3,4</sup>, И.А. Потемкин<sup>3,4</sup>, А.А. Карлсен<sup>3,4</sup>, Л.Ю. Ильченко<sup>4,5</sup>, К.К. Кюрегян<sup>3,4</sup>, М.И. Михайлов<sup>3,4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### Dynamic changes in the prevalence of markers of hepatitis C virus infection among the conditionally healthy population of the Tyva Republic

A.A. Saryglar<sup>1,2</sup>, O.V. Isaeva<sup>3,4</sup>, V.S. Kichatova<sup>3,4</sup>, M.A. Lopatukhina<sup>3,4</sup>, I.A. Potemkin<sup>3,4</sup>, A.A. Karlsen<sup>3,4</sup>, L.Yu. Ilchenko<sup>4,5</sup>, K.K. Kyuregyan<sup>3,4</sup>, M.I. Mikhailov<sup>3,4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

### Резюме

*Цель:* определение динамики распространенности ВГС-инфекции в различных возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва за последние 11 лет.

*Материалы и методы:* исследованы 1163 образца сыворотки крови от условно здорового населения Республики Тыва, собранные в 2019 г. В исследование включены лица 10 возрастных групп: до 1 года, 1–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет, старше 60 лет. Анти-ВГС определяли методом иммуноферментного анализа. В положительных по анти-ВГС образцах определяли РНК вируса гепатита С методом ОТ-ПЦР. Динамику распространенности ВГС-инфекции оценивали на основании сравнения результатов с данными, полученными в 2008 г. в этом же регионе в аналогичных возрастных когортах условно здорового населения (n=910).

*Результаты и обсуждение:* частота анти-ВГС у условно здорового населения Республики Тыва в 2019 г. составила 2,0%. Данный показатель снизился в 1,7 раза за 10 лет (3,3% в 2008 г., p=0,1629). Распространенность активной ВГС-инфекции, подтвержденной выявлением РНК вируса гепатита С, практически не изменилась – 1,1% в 2019 г. по сравнению с 1,3% в 2008 г. (p=0,6901). Доля лиц с РНК вируса гепатита С у позитивных по анти-ВГС лиц составила 56,5% в 2019 г.

Снижение распространенности ВГС-инфекции на протяжении 11 лет было связано с уменьшением выявления случаев маркеров гепатита С у лиц в возрасте 40–49 лет (0,9% в 2019 г. против 3,6% в 2008 г. для РНК вируса гепатита С, p<0,05 и 1,8% в 2019 г. против 9,1%

### Abstract

*The aim is to determine the dynamic changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection among various age groups of the conditionally healthy population of the Tyva Republic over the past 11 years.*

*Material and methods.* 1163 serum samples collected in 2019 from the healthy volunteers living in the Tyva Republic of were tested for HCV markers. The study included people of 10 age cohorts: less than 1 year, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 years, and 60 years or older. Anti-HCV antibodies were detected using commercially available enzyme immunoassay. HCV RNA was detected in anti-HCV positive samples by means of RT-PCR. The dynamic changes in HCV prevalence were assessed based on a comparison of the results with data of the serosurvey of the same design conducted in this region in 2008 in similar age cohorts of healthy volunteers (n=910).

*Results and discussion.* The prevalence of anti-HCV antibodies among general population of the Tyva Republic in 2019 was 2.0%. This indicator slightly decreased by 1.7 times over 10 years (3.3% in 2008, p=0.1629). The prevalence of active HCV infection in the Tyva Republic also decreased not significantly (1.1% in 2019 vs. 1.3% in 2008, p=0.6901). The proportion of people with active infection among anti-HCV positives in 2019 was 56.5%.

The decrease in the prevalence of HCV infection over 11 years was associated with a significant reduction in the detection rates of hepatitis C markers in age cohort 40-49 years (0.9% in 2019 vs. 3.6% in 2008 for HCV RNA, p<0.05, and 1.8% in 2019 vs. 9.1% in 2008 for anti-HCV, p<0.05, re-

в 2008 г. для анти-ВГС,  $p < 0,05$ ). Наиболее высокие показатели встречаемости анти-ВГС и РНК ВГС отмечены у лиц в возрасте 60 лет и старше (8,0% и 7,0% соответственно в 2019 г. и 11,0% и 6,3% соответственно в 2008 г.), что достоверно превышало аналогичные показатели в остальных возрастных группах как в 2008 г., так и в 2019 г. ( $p < 0,05$ ).

**Заключение:** у населения Республики Тыва за 11 лет произошло снижение распространенности ВГС-инфекции, связанное в первую очередь с уменьшением доли невыявленных случаев инфекции у лиц в возрасте 40–49 лет. В то же время доля инфицированных лиц в возрасте 60 лет и старше остается неизменно высокой, что, по-видимому, связано с недостаточным объемом диагностикой данной возрастной когорты. Именно эту возрастную группу целесообразно включать в скрининг на ВГС-инфекцию.

**Ключевые слова:** гепатит С, анти-ВГС, РНК ВГС, возрастные когорты, диагностика, скрининг.

## Введение

Российская Федерация относится к странам со средним уровнем эндемичности по гепатиту С. По расчетным данным, число лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), является самым большим в Европе (около 5 млн), а распространенность ВГС-инфекции в общей популяции достигает 4,1% [1]. Заболеваемость гепатитом С в Российской Федерации высока, но она постепенно снижается в течение последних 10 лет. Так, заболеваемость острым гепатитом С снизилась с 2,1/100 000 в 2010 г. до 0,75/100 000 в 2022 г., а хроническим гепатитом С — с 40,9/100 000 до 23,0/100 000 соответственно [2]. По официальной статистике, на окончание 2016 г. было зарегистрировано 591 830 больных хроническим гепатитом С (ХГС), однако реальное число больных гепатитом неизвестно. [3]. Основным инструментом для оценки распространенности ВГС-инфекции и определения наиболее пораженных групп населения являются сероэпидемиологические исследования. Систематическое проведение подобных исследований позволяет также отслеживать изменения, происходящие в эпидемиологии гепатита С на фоне реализуемых мероприятий, проводимых в рамках программы ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов как угрозы общественному здравоохранению, — расширения программ скрининга и доступной терапии [4]. Так, данные математического анализа обобщенных эпидемиологических данных из разных регионов мира продемонстрировали снижение доли инфицированных ВГС в мире на 6,8 млн человек, с 63,6 млн в 2015 г. до 56,8 млн в 2020 г., что соответствовало снижению оценочного показателя распространенности в общей популяции с 0,9% до 0,7% [5].

Республика Тыва является одним из наиболее пораженных вирусными гепатитами В и D реги-

онами Российской Федерации [6]. В то же время уровни регистрируемой заболеваемости ХГС в Республике Тыва на протяжении последних 10 лет в 1,5–2 раза ниже среднероссийских показателей [7]. Однако данные сероэпидемиологического исследования, проводившегося в 2008 г., продемонстрировали довольно широкую распространенность ВГС-инфекции в регионе — частота выявления анти-ВГС в среднем составила 3,3%, а частота выявления активной инфекции, подтвержденной выявлением РНК ВГС, — 1,3% [8]. Таким образом, значительная доля лиц, живущих с ВГС, остается невыявленной. За последние годы в Республике Тыва активно проводится диагностика гепатита С, с ежегодным выявлением до 35 новых случаев ХГС, и в настоящее время в регистре пациентов Инфекционной больницы Республики Тыва зарегистрировано 835 пациентов с ХГС [7]. Тем не менее, отсутствие до настоящего времени в Российской Федерации в целом и в Республике Тыва в частности расширенной программы скрининга на маркеры гепатита С в общей популяции позволяет предполагать значительное число невыявленных случаев ХГС, в том числе среди тех, кто не относится к группам риска по данной инфекции.

**Conclusion.** A decrease in the prevalence of HCV infection in general population of the Tyva Republic was observed over last 11 years, primarily due to a decrease in the proportion of unidentified cases of infection among people aged 40–49 years. At the same time, the proportion of unidentified cases of HCV infection in persons aged 60 years and older remains consistently high, which is apparently due to insufficient screening coverage in this age cohort. This age-associated risk cohort should be benefited from the inclusion in HCV screening program.

**Key words:** hepatitis C, anti-HCV, HCV RNA, age cohorts, diagnostics, screening.

онов Российской Федерации [6]. В то же время уровни регистрируемой заболеваемости ХГС в Республике Тыва на протяжении последних 10 лет в 1,5–2 раза ниже среднероссийских показателей [7]. Однако данные сероэпидемиологического исследования, проводившегося в 2008 г., продемонстрировали довольно широкую распространенность ВГС-инфекции в регионе — частота выявления анти-ВГС в среднем составила 3,3%, а частота выявления активной инфекции, подтвержденной выявлением РНК ВГС, — 1,3% [8]. Таким образом, значительная доля лиц, живущих с ВГС, остается невыявленной. За последние годы в Республике Тыва активно проводится диагностика гепатита С, с ежегодным выявлением до 35 новых случаев ХГС, и в настоящее время в регистре пациентов Инфекционной больницы Республики Тыва зарегистрировано 835 пациентов с ХГС [7]. Тем не менее, отсутствие до настоящего времени в Российской Федерации в целом и в Республике Тыва в частности расширенной программы скрининга на маркеры гепатита С в общей популяции позволяет предполагать значительное число невыявленных случаев ХГС, в том числе среди тех, кто не относится к группам риска по данной инфекции.

**Цель исследования** — определение динамики распространенности ВГС-инфекции в различных возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва за последние 11 лет.

## Материалы и методы исследования

Для выявления изменений в распространенности ВГС-инфекции во всех возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва, произошедших за 11 лет, сравнили результаты тестирования сывороток, собранных в 2019 г., с данными, полученными при проведении сероэпиде-

миологических исследований в регионе в 2008 г. [8]. Для получения достоверных результатов настоящая работа построена по тому же алгоритму.

Исследованы образцы сывороток крови, полученные в 2019 г. от условно здорового населения Республики Тыва ( $N=1163$ ), что составляет 0,37% от общего числа жителей (321 700 человек по данным Росстата на 2019 г.), от новорожденных до лиц старше 60 лет [9]. Все обследованные были разделены на следующие возрастные группы: <1 года, 1–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет и старше 60 лет. Размер выборки в группах составлял в среднем 130 человек (77–168 человек). Соотношение мужчин и женщин в каждой группе было примерно одинаковым – 1:1,2.

От всех участников исследования или их законных представителей было получено информированное согласие на проведение исследования. В исследование включались лица, проходящие рутинную диспансеризацию; посетители вакцинального кабинета, проходящие рутинную вакцинацию; пациенты, посещающие поликлинику по причинам, не связанным с инфекционными заболеваниями.

У каждого участника исследования был произведен однократный забор крови в объеме около 8 мл у взрослых лиц и около 3 мл у детей младше 15 лет. Образцы хранились при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения тестирования. Исследования выполнены методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) для выявления анти-ВГС. Все образцы, положительные в скрининговом тесте, подтверждали методом ИФА на антитела к структурным и неструктурным белкам ВГС (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Тестирование с вышеперечисленными диагностикумами осуществляли в соответствии с инструкциями производителя. В образцах сыворотки крови, положительных по анти-ВГС, определяли РНК ВГС в полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием праймеров к 5'-нетранслируемой области (5'-НТО) по методике, описанной нами ранее [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием вариационной статистики с помощью стандартной программы EXCEL 2010 и программы статистической обработки данных GraphPadPism 4. Статистическая обработка данных включала расчет 95% доверительного интервала (95% ДИ), выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием точного критерия Фишера и распределения хи-квадратов с поправкой Йетса (различия оценивались как достоверные при  $p \leq 0,05$ ).

## Результаты исследования и обсуждение

Частота выявления анти-ВГС у условно здорового населения Республики Тыва при тестировании образцов сыворотки крови, собранных в 2019 г., составила 2,0% (95% ДИ: 1,3–3,0%; 23/1163). Этот показатель не отличался достоверно от аналогичного показателя, полученного в 2008 г. (3,3% (95% ДИ: 2,3–4,7%; 30/910);  $p = 0,1629$ ). Распределение показателей частоты выявления анти-ВГС в возрастных группах условно здорового населения приведено на рисунке 1 в сравнении с аналогичными показателями за 2008 г.

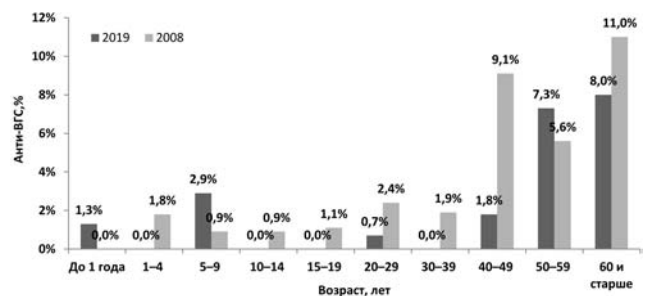


Рис. 1. Частота анти-ВГС у условно здорового населения Республики Тыва

При сравнении показателя частоты выявления анти-ВГС в выборках от 2019 г. и 2008 г. отмечено его достоверное снижение для возрастных групп 20–29 лет, 30–39 лет и 40–49 лет в 2–5 раз ( $p < 0,05$ ). В то же время в возрастных группах 50–59 лет и старше 60 лет доля лиц с наличием антител осталась стабильно высокой (7,3% и 8,0% соответственно), и этот показатель являлся пиковым по сравнению с остальными возрастными группами.

Частота выявления у условно здорового населения Республики Тывы активной ВГС-инфекции, подтвержденной выявлением РНК ВГС, составила при тестировании образцов сывороток крови, собранных в 2019 г., в среднем 1,1% (95% ДИ: 0,5–1,7%; 13/1163). Этот показатель не отличался достоверно от аналогичного показателя, полученного в 2008 г. (1,3% (95% ДИ: 0,7–2,3%; 12/910);  $p = 0,6901$ ). Распределение показателей частоты выявления РНК ВГС в возрастных группах условно здорового населения приведено на рисунке 2 в сравнении с аналогичными показателями за 2008 г. В когорте, обследованной в 2019 г., случаи активной ВГС-инфекции были выявлены только у лиц старше 40 лет, при этом наибольший показатель (7,0%) был выявлен у лиц в возрасте 60 лет и старше.

Достоверное снижение частоты выявления активной ВГС-инфекции отмечено за последние 11 лет в возрастной группе 40–49 лет (0,9% против 3,6%,  $p < 0,05$ ). В более старших возрастных группах показатели достоверно не отличались. Следу-



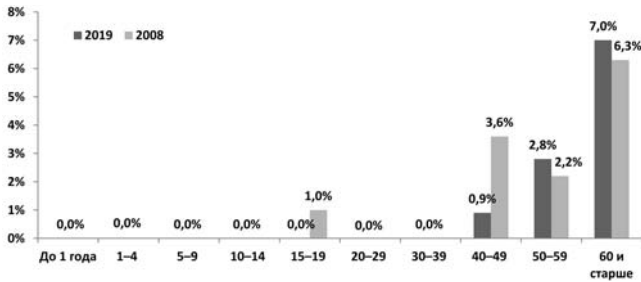


Рис. 2. Частота анти-ВГС/РНК ВГС у условно здорового населения Республики Тыва

ет отметить, что как в выборке образцов, собранных в 2008 г., так и в выборке, собранной в 2019 г., пиковые показатели частоты выявления активной ВГС-инфекции характерны для группы лиц в возрасте 60 лет и старше.

В 2018–2019 гг. нами были проведены исследования по выявлению маркеров инфицирования ВГС в группах условно здорового населения в различных регионах Российской Федерации: Белгородская [10], Калининградская [11] области, Республики Татарстан [12] и Саха (Якутия) [13]. В настоящей работе мы имеем возможность сравнить степень пораженности ВГС населения в этих субъектах РФ (табл.).

Частота выявления анти-ВГС в Республике Тыва (2,0%) не превышает аналогичные показатели в других регионах РФ, за исключением Белгородской области (1,1%). Анализ частоты выявления РНК ВГС в различных регионах показал относительно невысокие цифры: максимально – 1,1% в Республике Тыва (13/1163), минимально – 0,6% в Республике Саха (Якутия) (6/1045). Следует отметить, что все эти различия между регионами не являются статистически достоверными ( $p = 0,71$ ).

Важным показателем является доля лиц с активной ВГС-инфекцией среди имеющих антитела. В Республике Тыва доля лиц, положительных по РНК ВГС, составила 56,5% от числа реактивных по анти-ВГС (см. табл.), что не отличалось

статистически значимо от аналогичного показателя в других регионах ( $p > 0,05$ ), в том числе в Якутии, где всего 28,6% лиц с анти-ВГС были положительными по РНК ВГС ( $p = 0,62$ ).

Республика Тыва не стала исключением среди других регионов РФ (кроме Калининградской области) при определении наиболее пораженной возрастной группы населения. Высокий уровень инфицированности у лиц старше 60 лет свидетельствует о принадлежности данной возрастной когорты к группе повышенного риска наличия невыявленной ВГС-инфекции. Эти данные указывают на необходимость включения лиц старше 60 лет в программу скрининга на маркеры гепатита С. В то же время снижение за прошедшие 11 лет доли инфицированных ВГС лиц в более младших возрастных группах в Республике Тыва аналогично ранее описанному в Якутии [13] свидетельствует об эффективности существующих программ скрининга ВГС среди населения трудоспособного возраста и в группах риска.

В 2022 г. стартовала национальная программа по элиминации ВГС с планом начать ее реализацию в 2023 г. [14]. Эта программа включает в себя изменения в статистических формах, скрининг на ВГС в конкретных подгруппах, организацию региональных регистров больных ВГС и расширение доступа к лечению через них, что позволит лечить 50 000–75 000 пациентов ежегодно [1]. Проведенные исследования распространенности ВГС-инфекции во всех возрастных группах условно здорового населения в регионах России с разной интенсивностью эпидпроцесса позволили выявить достоверные различия в пораженности тех или иных возрастных когорт, в зависимости от исследуемого региона, и продемонстрировали существенные изменения в эпидемиологии этой инфекции за последнее десятилетие. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости расширения скрининговых программ среди условно здорового населения, а выявленные изменения в структуре распространенности ВГС-инфекции

Таблица

### Сравнительные показатели выявления маркёров инфицирования ВГС у условно здорового населения различных регионов РФ

Регион	Анти-ВГС <sup>+</sup> , %	Анти-ВГС/РНК ВГС <sup>+</sup> , %	РНК ВГС среди анти-ВГС <sup>+</sup> , %	Наиболее пораженные возрастные группы	
				возраст (лет)	% выявления анти-ВГС в группе
Республика Тыва	2,0	1,1	56,5	>60	8,0
Республика Саха (Якутия) [13]	2,0	0,6	28,6	>60	9,9
Республика Татарстан [12]	2,1	0,9	42,1	>60	3,4
Белгородская область [10]	1,1	0,8	72,7	>70	4,1
Калининградская область [11]	2,9	1,1	61,3	40-49	5,2



свидетельствуют в пользу необходимости разработки таргетированного скрининга, направленного на наиболее пораженные возрастные когорты. Расширение популяционных исследований крайне важно для понимания полной эпидемиологической ситуации по гепатиту С в отдельных регионах России, а полученные данные целесообразно учитывать при создании региональных скрининговых программ по выявлению ВГС.

### Заключение

У населения Республики Тыва за 11 лет произошло снижение распространенности ВГС-инфекции, связанное в первую очередь с уменьшением доли невыявленных случаев инфекции у людей в возрасте 40–49 лет. В то же время доля инфицированных среди условно здорового населения в возрастной группе 60 лет и старше остается неизменно высокой, что, по-видимому, связано с недостаточным охватом диагностикой этой возрастной когорты. Именно для людей в возрасте 60 лет и старше целесообразно проводить скрининг на маркеры ВГС-инфекции.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Вклад авторов

Участие авторов равное на всех этапах подготовки статьи.

### Литература

- Isakov V. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective / Isakov V. Nikityuk D. // *Viruses*. 2022 Apr 11;14(4):790. doi: 10.3390/v14040790. PMID: 35458520; PMCID: PMC9024583.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
- Пименов, Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы ликвидации инфекции / Н.Н. Пименов [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2018. — № 16. — С. 37–45. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
- World Health Organization Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards Ending Viral Hepatitis; World Health Organization, 2016
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;7(5):396–415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
- 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.

- Сарыглар, А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С в Республике Тыва / А.А. Сарыглар [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 1. — С. 55–60. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-55-60>
- Соболева, Н.В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации / Н.В. Соболева [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 56–64. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64>
- Росстат. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2020 года и в среднем за 2019 год. [Rosstat. Estimated resident population as of January 1, 2020 and 2019 average. URL: <https://rosstat.gov.ru> (date of access — 10.04.2022) (In Russ.).]
- Kyuregyan KK. Community screening for hepatitis C virus infection in a low-prevalence population / Kyuregyan KK, Malinnikova EY, Soboleva NV, Isaeva OV, Karlsen AA, Kichatova VS, Potemkin IA, Schibrik EV, Gadjieva OA, Bashiryani BA, Lebedeva NN, Serkov IL, Yankina A, Galli C, Mikhailov MI. // *BMC Public Health*. 2019 Aug 2;19(1):1038. doi: 10.1186/s12889-019-7388-7.
- Кюрегян, К.К. Распространенность маркеров гепатитов В и С среди условно здорового населения Калининградской области / К.К. Кюрегян [и др.] // *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* — 2020. — № 10(4). — С. 13–20 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.4.13-20>
- Кичатова, В.С. Частота выявления маркеров гепатита С среди условно здорового населения Республики Татарстан / В.С. Кичатова [и др.] // *Терапия*. — 2022. — № 3. — С. 59–66. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.59-66>
- Кюрегян, К.К. Динамические изменения распространенности вируса гепатита С среди населения Республики Саха (Якутия) за последние 10 лет / К.К. Кюрегян [и др.] // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т. 8, № 2. — С. 16–26. — doi: 10.24411/2305-3496-2019-12002
- Распоряжение Правительства РФ от 2 ноября 2022 г. № 3306-р Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ в период до 2030 г.

### References

- Isakov V. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective / Isakov V. Nikityuk D. // *Viruses*. 2022 Apr 11;14(4):790. doi: 10.3390/v14040790. PMID: 35458520; PMCID: PMC9024583.
- On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2023. 368 p.
- Pimenov N.N. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of morbidity, prevalence and mortality before the start of the infection elimination program / Pimenov N.N., Komarova S.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. // *Infectious diseases*. 2018; 16 :37–45. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
- World Health Organization Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards Ending Viral Hepatitis; World Health Organization, 2016
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;7(5):396–415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.

6. 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, Pochtovy AA, Gushchin VA, Saryglar AA, Ilchenko LY, Mikhailov MI // J Viral Hepat. 2023 Mar;30(3):182-194. doi: 10.1111/jvh.13783.
7. Saryglar A.A. Clinical and epidemiological characteristics of chronic hepatitis C in the Republic of Tyva / Saryglar A.A., Dongak S.O., Ibrokhimova A.D., Novak K.E., Esaulenko E.V. // Journal of Infectology. 2023;15(1):55-60. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-55-60>
8. Soboleva N.V. The prevalence of hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation / Soboleva N.V., Karlsen A.A., Kozhanova T.V., Kichatova V.S., Klushkina V.V., Isaeva O.V., Ignatieva M.E., Romanenko V.V., Oorzhak N.D., Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. // Journal of Infectology. 2017;9(2):56-64. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64>
9. Rosstat. Estimate of the permanent population as of January 1, 2020 and the average for 2019. [[Rosstat. The estimated permanent population as of January 1, 2020 and 2019, on average. URL: <https://rosstat.gov.ru> (date of application – 10.04.2022) (In Russian).
10. Kyuregyan KK. Community screening for hepatitis C virus infection in a low-prevalence population / Kyuregyan KK, Malinnikova EY, Soboleva NV, Isaeva OV, Karlsen AA, Kichatova VS, Potemkin IA, Schibrik EV, Gadzieva OA, Bashiryana BA, Lebedeva NN, Serkov IL, Yankina A, Galli C, Mikhailov MI. // BMC Public Health. 2019 Aug 2;19(1):1038. doi: 10.1186/s12889-019-7388-7.
11. Kyuregyan K.K. Prevalence of hepatitis B and C markers among the conditionally healthy population of the Kaliningrad region / Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Kichatova V.S., Carlsen A.A., Lopatukhina M.A., Potemkin I.A., Asadi Mobarkhan F.A., Malinnikova E.Yu., Krasnova O.G., Ivanov I.B., Rukosueva E.V., Znojko O.O., Yushchuk N.D., Mikhailov M.I. // Epidemiol. infection. 2020;10(4): 13-20 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.4.13-20>
12. Kichatova V.S. The frequency of detection of hepatitis C markers among the conditionally healthy population of the Republic of Tatarstan / Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Potemkin I.A., Asadi Mobarkhan F.A., Isaeva O.V., Lopatukhina M.A., Malinnikova E.Yu., Kravchenko I.E., Znoko O.O., Yushchuk N.D., Mikhailov M.I. // Therapy. 2022; 3: 59 – 66. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.59-66>
13. Kyuregyan K.K. Dynamic changes in the prevalence of hepatitis C virus among the population of the Republic of Sakha (Yakutia) over the past 10 years / Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., Carlsen A.A., Kichatova V.S., Potemkin I.A., Isaeva O.V., Lopatukhina M.A., Malinnikova E.Yu., Gadzieva O.A., Bashiryana B.A., Lebedeva N.N., Serkov I.L., Ignatieva M.E., Sleptsova S.S., Znojko O.O., Yushchuk N.D., Mikhailov M.I. // Infectious diseases: news, opinions, training. 2019. vol. 8, No. 2. pp. 16-26. doi: 10.24411/2305-3496-2019-1202
14. Decree of the Government of the Russian Federation No. 3306-r of November 2, 2022 On the Approval of the action plan to combat chronic viral hepatitis C in the Territory of the Russian Federation in the period up to 2030.

**Авторский коллектив:**

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

*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](mailto:isaeva.06@mail.ru)

*Кичатова Вера Сергеевна* – старший 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, к.м.н.; тел.: +7-926-966-24-54, e-mail: [vera\\_kichatova@mail.ru](mailto:vera_kichatova@mail.ru)

*Лопатухина Мария Александровна* – 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.: +7-916-498-93-14, e-mail: [m.lopatukhina@gmail.com](mailto:m.lopatukhina@gmail.com)

*Потемкин Илья Александрович* – старший 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, к.м.н.; тел.: +7-915-491-70-96, e-mail: [axi0ma@mail.ru](mailto:axi0ma@mail.ru)

*Карлсен Анастасия Ангреевна* – 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](mailto:karlsen12@gmail.com)

*Ильченко Людмила Юрьевна* – ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел. : +7-916-925-66-25, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

*Кюрегян Карен Каренович* – заведующий лабораторией 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., 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., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-926-876-19-46, e-mail: michmich2@yandex.ru



## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНДЕР-НЕЗАВИСИМОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПОДРОСТКОВ ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.В. Рудакова<sup>1,2</sup>, С.М. Харит<sup>1,3</sup>, К.К. Тихомирова<sup>1,3</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

### Cost-effectiveness of gender neutral vaccination of adolescents against human papillomavirus infection in the Russian Federation

A.V. Rudakova<sup>1,2</sup>, S.M. Kharit<sup>1,3</sup>, K.K. Tikhomirova<sup>1,3</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

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

#### Резюме

Инфицирование вирусом папилломы человека — один из факторов риска развития ряда заболеваний у женщин и мужчин. Как показали многочисленные исследования, вакцинация подростков 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека существенно снижает распространенность инфицирования вакцинными штаммами вируса папилломы человека.

Цель: оценка эффективности затрат на гендер-независимую вакцинацию 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека 12-летних подростков в РФ.

Материалы и методы: использовано марковское моделирование на основе эпидемиологических данных по Российской Федерации. В базовом варианте анализ проводили с учетом социальной перспективы. Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни. Анализ осуществлен на период дожития 12-летних подростков. Затраты на терапию заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, рассчитывались на основе тарифов обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2023 г. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год.

Результаты: с учетом принятых допущений, вакцинация в России 12-летних девочек 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека позволит предотвратить в расчете на 100 тыс. вакцинированных 1448 случаев заболевания аногенитальными бородавками, 4106 случаев умеренной и тяжелой интраэпителиальной неоплазии шейки матки, 1194 случая инвазивного рака шейки матки и 257 случаев других онкологических ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний, а гендер-независимая вакцинация (100 тыс. девочек и 100 тыс. мальчиков) — дополнительно 1021 случай заболевания

#### Abstract

The human papillomavirus (HPV) infection is one of the risk factors for the development of a number of diseases in women and men. Vaccination of adolescents with the 4-valent HPV vaccine significantly reduces the prevalence of infection with vaccine strains of HPV.

The aim of this study was to assess the cost-effectiveness of gender neutral vaccination with the 4-valent HPV vaccine in 12-year-old adolescents in the Russian Federation.

Materials and methods. Markov modeling was used based on epidemiological data for the Russian Federation. In the base case, the analysis was carried out taking into account the social perspective. It was assumed that the effect of vaccination lasts throughout life. The analysis was carried out for the survival period of 12-year-old adolescents. Costs for the treatment of HPV-associated diseases corresponded to compulsory health insurance rates across St. Petersburg for 2023. Costs and life expectancy have been discounted for 3,5 % a year.

Results. Taking into account the accepted assumptions, vaccination of 12-year-old girls in the Russian Federation with the 4-valent HPV vaccine will prevent, per 100 thousand vaccinated people, 1448 cases of anogenital warts, 4106 cases of cervical intraepithelial neoplasia grade 2+, 1194 cases of invasive cervical cancer and 257 cases of other oncological HPV-associated diseases, and gender-neutral vaccination (100 thousand girls and 100 thousand boys) — an additional 1021 cases of anogenital warts and 162 cases of oncological HPV-associated diseases. Vaccination of girls will reduce the budgetary costs associated with HPV infection by 28.515 thousand rubles per 1 vaccinated girl with vaccination cost equal to 24.606 thousand rubles. Vaccination of adolescents of both sexes increases costs by 10.074 thousand rubles per 1 vaccinated person. The incremental cost-effectiveness ra-



аногенитальными бородавками и 162 случая онкологических ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний. Вакцинация девочек позволит снизить объем обусловленных инфицированием вирусом папилломы человека бюджетных затрат на 28,515 тыс. руб. на 1 вакцинированную девочку при затратах на вакцинацию, равных 24,606 тыс. руб. Вакцинация подростков обоего пола влечет за собой увеличение бюджетных затрат на 10,074 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного по сравнению с отсутствием вакцинации. При этом эффективность дополнительных затрат крайне высока и составляет 232,5 тыс. руб./QALY (дополнительный год жизни с учетом качества). Анализ чувствительности показывает высокую надежность полученных результатов.

**Выводы:** гендер-независимая вакцинация подростков до начала половой жизни 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека может рассматриваться как экономически высокоэффективная медицинская технология в профилактике заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, гендер-независимая вакцинация, марковская модель, эффективность затрат.

## Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — один из основных факторов риска развития ряда ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Вакцины обеспечивают существенное снижение частоты инфицирования ВПЧ, а вследствие этого — заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации девочек-подростков в РФ была продемонстрирована ранее [1, 2]. Однако экономические аспекты вакцинации не только девочек, но и мальчиков являются в настоящее время недостаточно изученными.

**Цель исследования** — оценка эффективности затрат на гендер-независимую вакцинацию 4-валентной вакциной против ВПЧ 12-летних подростков в РФ.

## Материалы и методы исследования

В базовом варианте анализ проводили с учетом социальной перспективы, т.е. учитывали как прямые, так и непрямые затраты. При проведении анализа чувствительности оценивали также эффективность затрат с позиции системы здравоохранения. Анализ проводился методом марковского моделирования. Продолжительность марковского цикла — 1 год. Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни.

При моделировании использованы эпидемиологические данные по заболеваемости аногенитальными бородавками (АГБ) в РФ (у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,58 случаев на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15–17 лет — 21,1 случа-

*tio (ICER) is equal to 232.5 thousand rubles/QALY (quality adjusted life year), i.e. vaccination is highly cost-effective. Sensitivity analysis shows the high reliability of the results obtained.*

*Conclusions. Gender neutral vaccination of adolescents before the onset of sexual activity with the 4-valent HPV vaccine can be considered as a highly effective health technology in the prevention of HPV associated diseases.*

**Key words:** human papilloma virus; gender-neutral vaccination; Markov model; cost-effectiveness.

ев на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 22,8 случаев на 100 000 населения) [3]. Поскольку в клинических рекомендациях указывается, что данные показатели не отражают истинного уровня заболеваемости и являются следствием неполной регистрации новых случаев АГБ, в рамках анализа чувствительности оценивали также вариант с заболеваемостью, выявленной в ряде европейских стран (0,16%) [3, 4].

Вероятность развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии соответствовала частоте ее развития, выявленной в рамках российского эпидемиологического исследования [5]. Показатели заболеваемости другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, использованные при моделировании, соответствовали опубликованным российским данным [6–11]. Поскольку данные о заболеваемости раком анального канала в РФ в опубликованных источниках отсутствуют, предполагали, что частота рака анального канала составляет 3,2% от заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидального соединения и анального канала [12, 13].

Доля обусловленных инфицированием ВПЧ случаев онкологических заболеваний и доля ВПЧ 16 и 18 типов представлена в таблице 1.

Моделирование предполагало учет того факта, что в РФ ВПЧ-ассоциированные онкологические заболевания достаточно часто выявляются на поздних стадиях. Это касается как рака шейки матки (РШМ) (I–II ст. — 64,3%, III ст. — 24,3%, IV ст. — 9,8%), так и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний [6]. Летальность соответствовала опубликованным российским данным [6, 11].

Таблица 1

Доля типов ВПЧ при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях [14]

Заболевание	Доля ВПЧ-ассоциированных случаев заболевания		Доля ВПЧ типа 16		Доля ВПЧ типа 18	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Рак шейки матки	—	96	—	60,6 (59,6–61,6)	—	10,2 (9,6–10,9)
Рак анального канала	87,5 (82,1–91,9)	87,5 (82,1–91,9)	75,8 (71,6–79,6)	75,8 (71,6–79,6)	3,5 (2,0–5,5)	3,5 (2,0–5,5)
Рак орофарингеальной области	36,8 (30,2–43,1)	36,8 (30,2–43,1)	86,5 (84,9–87,9)	86,5 (84,9–87,9)	1,7 (1,2–2,4)	1,7 (1,2–2,4)
Рак вульвы	—	18,3 (15,9–20,1)	—	72,8 (68,4–76,9)	—	4,7 (3,0–7,0)
Рак влагалища	—	71,0 (63,5–77,8)	—	57,4 (51,8–62,9)	—	5,0 (2,9–7,8)
Рак полового члена	32,3 (28,2–36,7)	—	62,8 (57,5–67,9)	—	1,2 (0,4–2,8)	—

При моделировании предполагали, что при вакцинации 2 дозами риск возникновения аногенитальных бородавок снижается на 93% [15, 16].

Эффективность в отношении умеренной и тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2+) рассчитывалась с учетом российских данных, показавших, что частота инфицирования ВПЧ составляет при CIN2 94,3%, при CIN3 – 97,8%, причем у пациентов с моноинфекцией доля ВПЧ 16 типа – 70,3% при CIN3 и 57,5% при CIN2, а доля ВПЧ 18 типа при CIN2-3 – 2,3% [17]. При расчете предполагали, что доля различных типов ВПЧ при моно- и микст-инфекциях сопоставима. С учетом распределения частоты пациенток с цервикальной неоплазией [18], расчетная эффективность в отношении CIN2+ составила 61,1%.

Расчетная эффективность в отношении рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, рака анального канала, рака ротоглотки и рака полового члена составила при моделировании 68,0%, 14,2%, 44,3%, 69,4%, 32,5% и 20,7% соответственно.

Предполагали, что в связи с развитием популяционного эффекта заболеваемость у мужчин при вакцинации девочек снижается на 10% (вакцинация около 15% девочек) [19].

Смертность, не обусловленная ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, соответствовала опубликованным данным по РФ (www.who.int).

Качество жизни граждан различного возраста и пациентов при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях соответствовало опубликованным данным [19, 20].

В базовом варианте анализ проводился на период дожития 12-летних подростков обоего пола. При проведении анализа чувствительности оценивали варианты с горизонтом исследования, равным 30, 40, 50 и 60 годам.

Прямые медицинские затраты на терапию пациенток рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2023 г. (www.spboms.ru).

Средние затраты на терапию аногенитальных бородавок у мужчин составили при расчете 3606,20 руб., у женщин 5214,85 руб., на терапию цервикальной неоплазии – 7483,50 руб.

При РШМ предполагали применение высокотехнологичных методов лечения при I–III ст. заболевания у 50% пациенток. В остальных случаях предполагали стандартные хирургические методы лечения. Предполагали применение 2 циклов неоадьювантной терапии карбоплатином и паклитакселом у 50% пациенток и 6 циклов адьювантной терапии у 25% пациенток с РШМ [1, 6, 21]. В целом, средний объем затрат на терапию РШМ составил при расчете 234 193,46 руб.

При раке вульвы/влагалища предполагали применение высокотехнологичных методов лечения у 20% пациенток с I–III ст. заболевания и стандартных хирургических методов лечения в остальных случаях, 2 циклов неоадьювантной терапии карбоплатином и паклитакселом у 10% пациенток и 6 циклов адьювантной терапии у 25% пациенток [1, 9, 10]. Средний объем затрат на терапию составил при расчете 204 410,10 руб.

При раке анального канала у мужчин и женщин предполагали применение лучевой терапии в сочетании с лекарственной терапией 5-фторурацилом и митомидином [12]. Средний объем затрат на терапию составил при расчете 85 529,00 руб.

При раке орофарингеальной области у мужчин и женщин предполагали применение лучевой терапии в сочетании с лекарственной терапией карбоплатином и 5-фторурацилом [22]. Средний объем затрат на терапию составил при расчете 135 997,00 руб.

При раке полового члена предполагали осуществление хирургического вмешательства и химиотерапии карбоплатином и паклитакселом [8]. Общая величина затрат составила при расчете 180 869,00 руб.

Расчет не прямых затрат осуществляли на основе недополученного валового внутреннего продукта (ВВП) [23]. В связи с тем, что, по данным Росстата, средняя величина заработной платы женщин составляет в РФ 72,5% от заработной платы мужчин ([https://rosstat.gov.ru/labour\\_costs](https://rosstat.gov.ru/labour_costs)), при расчете предполагали пропорциональное этому изменению недополученного ВВП.

Предполагали вакцинацию 2 дозами вакцины. Стоимость 1 дозы 4-валентной вакцины соответствовала при расчете средневзвешенной розничной цене по Санкт-Петербургу в августе 2023 г. — 8820,17 руб./дозу. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с изменением цены вакцины на 20%. Предполагали, что перед введением каждой дозы вакцины осуществляется осмотр педиатром.

Продолжительность жизни и величину затрат дисконтировали на 3,5% в год. В рамках анализа чувствительности оценивали также вариант с дисконтированием на 3% в год.

#### Результаты исследования и обсуждение

Количество предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний при вакцинации представлено в таблице 2.

Анализ показал, что с учетом принятых допущений, если вакцинировать только девочек, вакцинация 100 тыс. чел. позволит предотвратить 1448 случаев заболевания аногенитальными бородавками, 4106 случаев интраэпителиальной неоплазии шейки матки, 1194 случаев РШМ и 257 случаев других

онкологических ВПЧ-ассоциированных заболеваний, а гендер-независимая вакцинация (100 тыс. девочек и 100 тыс. мальчиков) — дополнительно 1021 случай заболевания аногенитальными бородавками и 162 случая онкологических ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Таблица 2

#### Количество предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний при вакцинации

ВПЧ-ассоциированные заболевания	Вакцинация только девочек (в расчете на 100 тыс. вакцинируемых)	Вакцинация девочек и мальчиков (в расчете на 100 тыс. вакцинируемых каждого пола)
Аногенитальные бородавки	1448	2469
Цервикальная неоплазия	4106	4106
Рак шейки матки	1194	1194
Рак вульвы	26	26
Рак влагалища	20	20
Рак анального канала	192	328
Рак орофарингеальной области	18	31
Рак полового члена	1	14
Всего случаев ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний	1451	1613

Основной объем предотвращенных вакцинацией затрат обусловлен снижением заболеваемости РШМ.

Таблица 3

#### Эффективность затрат на вакцинацию подростков против ВПЧ (в расчете на 1 вакцинируемого, базовый вариант)

Параметры	Вакцинация только девочек	Вакцинация подростков обоего пола
Дополнительная продолжительность жизни, лет (без дисконтирования)	0,1543	0,0859
Дополнительная продолжительность жизни, лет (дисконтирование 3,5% в год)	0,0229	0,0131
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование 3,5% в год)	0,0841	0,0433
Затраты на вакцинацию, тыс. руб. (дисконтирование 3,5% в год)	24,606	24,606
Предотвращенные прямые медицинские затраты, тыс. руб. (дисконтирование 3,5% в год)	0,969	0,502
Предотвращенные не прямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование 3,5% в год)	27,546	14,029
Предотвращенные прямые и не прямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование 3,5% в год)	28,515	14,532
Эффективность затрат на вакцинацию, тыс. руб./QALY (дисконтирование 3,5% в год)	Вакцинация доминирует (снижение затрат на 3,909 тыс. руб.)	232,5

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что вакцинация девочек-подростков влечет за собой снижение затрат бюджета в среднем на 3,909 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированную девочку, тогда как гендер-независимая вакцинация подростков приводит к дополнительной нагрузке на бюджет в размере 10,074 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного подростка. При этом, однако, дополнительные затраты на 1 год жизни с учетом качества (quality adjusted life year – QALY) характеризуются крайне высокой экономической эффективностью и составляют 232,5 тыс. руб./QALY.

Расчет на 1 QALY является универсальным показателем, он подходит для любых медицинских вмешательств, поскольку каждое из них влияет либо на продолжительность жизни, либо на ее качество, либо на оба этих параметра. Официально установленный порог готовности платить за 1 QALY в Российской Федерации в настоящее время отсутствует. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, если дополнительные затраты на то или иное медицинское вмешательство в расчете на 1 QALY не превышают утроенную величину ВВП на душу населения, оно может рассматриваться как экономически эффективное, а при дополнительных затратах на 1 QALY, не превышающих однократную величину ВВП на душу населения, – как экономически высокоэффективное [24]. Впрочем, вероятно, эта величина несколько завышена. Так, систематический обзор по оценке готовности платить за 1 QALY, проведенный по данным из 17 стран, показал, что средняя

величина готовности платить находится в пределах 0,5 – 1,5 ВВП на душу населения [25]. Анализ, проведенный в Израиле, также показал, что в качестве верхней границы затрат на 1 QALY может рассматриваться величина, равная 140% ВВП на душу населения [26].

Так или иначе, с учетом того, что по данным за 2022 г., в РФ ВВП на душу населения – 1047,9 тыс. руб., не только вакцинация девочек, но и гендер-независимая вакцинация подростков против ВПЧ может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство и может быть рекомендована к широкому применению в клинической практике.

Надежность полученных результатов оценивалась в рамках анализа чувствительности результатов к изменению параметров модели в реальных пределах (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, результаты анализа весьма надежны. Так, даже при снижении временного горизонта исследования до 30 лет (т.е. при предположении о том, что срок возвращения средств в бюджет ограничен 30 годами) гендер-независимая вакцинация подростков может рассматриваться как экономически эффективное вмешательство. Увеличение же временного горизонта влечет за собой повышение экономической эффективности вакцинации.

Весьма важен вариант анализа с позиции системы здравоохранения, при котором учитываются только прямые медицинские затраты. Даже в этом случае гендер-независимая вакцинация экономически эффективна, хотя дополнительные затраты

Таблица 4

**Эффективность затрат на вакцинацию подростков против ВПЧ, тыс. руб./QALY (анализ чувствительности)**

Вариант	Вакцинация только девочек	Вакцинация подростков обоего пола
Базовый вариант (анализ на период дожития)	Вакцинация доминирует (снижение затрат на 3,909 тыс. руб.)	232,5
Временной горизонт 30 лет	621,2	1327,2
Временной горизонт 40 лет	245,9	652,4
Временной горизонт 50 лет	81,0	413,5
Временной горизонт 60 лет	Вакцинация доминирует (снижение затрат на 3,025 тыс. руб.)	262,4
Заболееваемость аногенитальными бородавками в популяции 0,16% [4]	Вакцинация доминирует (снижение затрат на 4,100 тыс. руб.)	223,1
Анализ с позиции системы здравоохранения	281,0	557,1
Цена вакцины на 20% ниже базового варианта	Вакцинация доминирует (снижение затрат на 7,437 тыс. руб.)	151,0
Цена вакцины на 20% выше базового варианта	Вакцинация доминирует (снижение затрат на 0,381 тыс. руб.)	313,8
Дисконтирование 3% в год	Вакцинация доминирует (снижение затрат на 9,370 тыс. руб.)	146,1



на 1 QALY увеличиваются по сравнению с анализом с позиции общества в целом, когда учитываются как прямые, так и непрямые затраты.

При увеличении цены вакцины на 20% вакцинация девочек-подростков, как и в базовом варианте, является доминирующим вмешательством, т.е. обеспечивает снижение затрат по сравнению с отсутствием вакцинации, а при гендер-независимой вакцинации дополнительные затраты на 1 QALY несколько увеличиваются по сравнению с базовым вариантом (313,8 тыс. руб. по сравнению с 232,5 тыс. руб.), но и в этом случае они существенно меньше ВВП на душу населения в РФ.

С учетом длительного временного горизонта, крайне важна при анализе величина дисконтирования затрат и продолжительности жизни, показывающая, насколько затраты, которые предстоит понести в будущем, менее значимы, чем сегодняшние, и напротив, преимущества, приобретенные сегодня, более ценны, чем предстоящие в будущем. Снижение величины дисконтирования с 3,5% в год в базовом варианте до 3% в год при проведении анализа чувствительности влечет за собой повышение экономической эффективности вакцинации, поскольку развитие ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний и обусловленные ими затраты в основном приходятся на достаточно отдаленный период.

Таким образом, гендер-независимая вакцинация подростков против ВПЧ в РФ является экономически высокоэффективным вмешательством, хотя и уступает по эффективности затрат вакцинации девочек, которая обеспечивает снижение нагрузки на бюджет по сравнению с отсутствием вакцинации.

Однако при принятии решения о широком использовании того или иного медицинского вмешательства необходимо учитывать не только эффективность затрат, но и нагрузку на бюджет системы здравоохранения [27]. В связи с этим при включении гендер-независимой вакцинации подростков против ВПЧ в федеральные и региональные программы вакцинации в РФ следует принять во внимание, что она влечет за собой увеличение количества предотвращенных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний по сравнению с вакцинацией только девочек, но требует существенного увеличения бюджетных затрат.

### Заключение

Гендер-независимая вакцинация подростков до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться как экономически высокоэффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

### Литература

1. Рудакова, А.В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2017. — № 14 (6). — С. 494–500. — doi: 10.15690/pf.v14i6.1832
2. Баранов, А.А. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2019. — № 16 (2). — С. 101–110. — doi: 10.15690/pf.v16i2.2007
3. Аногенитальные (венерические) бородавки. Клинические рекомендации — 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/204>
4. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Aug;34(8):1644-1653. doi: 10.1111/jdv.16522. PMID: 32735077.
5. Севостьянова, О.Ю. Эпидемиологические особенности заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией в современном мегаполисе / О.Ю. Севостьянова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2023. — № 19(1). — С. 112–119. — DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-112-119
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — илл. — 239 с.
7. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР / Е.М. Аксель, В.Б. Матвеев // Онкоурология. — 2019. — № 15 (2). — С. 15–24.
8. Рак полового члена. Клинические рекомендации. — 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/51>
9. Злокачественные новообразования влагалища. Клинические рекомендации.- 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/344>
10. Рак вульвы. Клинические рекомендации. — 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/501>
11. Заридзе, Д.Г. Рак шейки матки и другие ВПЧ-ассоциированные опухоли в России / Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович, И.С. Стилиди // Вопросы онкологии. — 2020. — Т.66, № 4. — С. 325–335.
12. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи. — 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/555>
13. Костин, А.А. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.А. Костин [и др.] // Исследования и практика в медицине. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 66–78.
14. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment [published correction appears in *Lancet Public Health.* 2020 Nov 2;]. *Lancet Public Health.* 2020;5(11):e592-e603. doi:10.1016/S2468-2667(20)30209-7
15. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study// *J Natl Cancer Inst.* - 2013.- Vol. 105.- N7.- P. 469-74.
16. Tabrizi S., Brotherton J., Kaldor J., et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a National Vaccination Program// *The Journal of Infectious Disease.*- 2012.- Vol. 206.- P. 1645 – 1651.

17. Шипулина, О.Ю. Эпидемиологические особенности и меры профилактики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии : автореф. канд. дис.... к.м.н. / О.Ю. Шипулина. — М.: ЦНИИ эпидемиологии, 2013. — 24 с.

18. Клинышкова, Т.В. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения Омска (по материалам выборочного исследования) / Т.В. Клинышкова, И.Б. Самосудова, Д.В. Турчанинов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 4. — С. 13–17.

19. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine*. 2020;38(30):4687-4694. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.031

20. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 6;21(1):11. doi: 10.1186/s12879-020-05632-0. PMID: 33407188; PMCID: PMC7789539.

21. Рак шейки матки. Клинические рекомендации.- 2020 [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1)

22. Рак гортаноглотки. Клинические рекомендации. — 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/27\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/27_1)

23. Омеляновский, В.В. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов / В.В. Омеляновский [и др.]. — М.: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, 2017. — 24 с.

24. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva; 2001. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>

25. Iino H, Hashiguchi M, Hori S. Estimating the range of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review. *PLoS One*. 2022 Apr 14;17(4):e0266934. doi: 10.1371/journal.pone.0266934. PMID: 35421181; PMCID: PMC9009631.

26. Yanovskiy M, Levy ON, Shaki YY, Zigdon A, Socol Y. Cost-Effectiveness Threshold for Healthcare: Justification and Quantification. *Inquiry*. 2022 Jan-Dec;59:469580221081438. doi: 10.1177/00469580221081438. PMID: 35549935; PMCID: PMC9109272.

27. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, Hill SR. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 2016 Dec 1;94(12):925-930. doi: 10.2471/BLT.15.164418. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27994285; PMCID: PMC5153921.

## References

1. Rudakova A.V., Harit S.M., Lyalina L.V., Lisyanskaya A.S., Procenko S.A., Miheeva I.V., Uskov A.N., Lobzin YU.V. Farmakoekonomicheskie aspekty vakcinacii protiv papillomavirusnoj infekcii devochek-podrostkov v Rossijskoj Federacii. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2017; 14 (6): 494–500. doi: 10.15690/pf.v14i6.1832

2. Baranov A.A., Plakida A.V., Namazova-Baranova L.S., Semyonov M.A., Ilyushina O.V., Gureckij E.V., Fedoseenko M.V., Rudakova A.V. Analiz ekonomicheskogo i social'no-demograficheskogo bremeni VPCH-associirovannyh zabolevanij i ekonomicheskoy ef-fektivnosti vakcinacii protiv VPCH v Rossii. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2019; 16 (2): 101–110. doi: 10.15690/pf.v16i2.2007

3. Anogenital'nye (venericheskie) borodavki. Klinicheskie rekomendacii — 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/204>

4. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogeni-

tal warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1644-1653. doi: 10.1111/jdv.16522. PMID: 32735077.

5. Sevost'yanova O. YU., Oboskalova T. A., CHumarnaya T. V. i dr. Epidemiologicheskie osobennosti zabollevaemosti cervikal'noj intraepitelial'noj neoplaziej v sovre-mennom megapolise. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy* 2023;19(1):112–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-112-119

6. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. SHahzadovoj Sostoyanie onkologičeskoj pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «NMIC радиологии» Минздрава России, 2022. — ill. — 239 s. ISBN 978-5-85502-275-9

7. Aksel' E.M., Matveev V.B. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovaniy mochevyh i muzhskih polovyh organov v Rossii i stranah byvshego SSSR. *Onkourologiya* 2019;15(2):15–24.

8. Rak polovogo chlena. Klinicheskie rekomendacii. — 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/51>

9. Zlokachestvennye novoobrazovaniya vlagalishcha. Klinicheskie rekomendacii.- 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/344>

10. Rak vul'vy. Klinicheskie rekomendacii. — 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/501>

11. Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S. Rak shejki matki i drugie VPCH asociirovannye opuholi v Rossii// Vo-prosy onkologii.- 2020.- T.66.- N4.- С. 325-335.

12. Ploskokletochnyj rak anal'nogo kanala, anal'nogo kra-ya, perianal'noj kozhi. — 2020. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/555>

13. Kostin A.A., Starinskij V.V., Samsonov YU.V., Asratov A.T. Analiz statisticheskikh dannyh o zlokachestvennyh novoobrazovaniyah, associirovannyh s virusom papillomy cheloveka // Issledovaniya i praktika v medicine. 2016, t. 3, № 1, s. 66-78.

14. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment [published correction appears in *Lancet Public Health*. 2020 Nov 2;]. *Lancet Public Health*. 2020;5(11):e592-e603. doi:10.1016/S2468-2667(20)30209-7

15. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study// *J Natl Cancer Inst*.- 2013.- Vol. 105.- N7.- P. 469-74.

16. Tabrizi S., Brotherton J., Kaldor J., et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a National Vaccination Program// *The Journal of Infectious Disease*.- 2012.- Vol. 206.- P. 1645 – 1651.

17. SHipulina O.YU. Epidemiologicheskie osobennosti i mery profilaktiki onkoginekologicheskoy patologii papillomavirusnoj etiologii // Avtoref. kand. dis.... k.m.n. CNII epidemiologii.- М., 2013.-24 s.

18. Klinyshkova T.V., Samosudova I.B., Turchaninov D.V. Epidemiologicheskie aspekty cervikal'nogo predraка u zhenskogo naseleniya Omska (po materialam vyborochnogo issledovaniya) // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa 2013; №4: 13-17.

19. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine*. 2020;38(30):4687-4694. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.031

20. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 6;21(1):11. doi: 10.1186/s12879-020-05632-0. PMID: 33407188; PMCID: PMC7789539.

21. Рак шейки матки. Клинические рекомендации.- 2020 [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1)

22. Rak gortanoglotki. Klinicheskie rekomendacii. – 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/27\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/27_1)
23. Omel'yanovskij V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Ivahnenko O.I. Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovanij lekarstvennykh preparatov. Moskva. – FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii.- 2017.- 24 s.
24. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva; 2001. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>
25. Iino H, Hashiguchi M, Hori S. Estimating the range of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review. PLoS One. 2022 Apr 14;17(4):e0266934. doi: 10.1371/journal.pone.0266934. PMID: 35421181; PMCID: PMC9009631.
26. Yanovskiy M, Levy ON, Shaki YY, Zigdon A, Socol Y. Cost-Effectiveness Threshold for Healthcare: Justification and Quantification. Inquiry. 2022 Jan-Dec;59:469580221081438. doi: 10.1177/00469580221081438. PMID: 35549935; PMCID: PMC9109272.
27. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, Hill SR. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. Bull World Health Organ. 2016 Dec 1;94(12):925-930. doi: 10.2471/BLT.15.164418. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27994285; PMCID: PMC5153921.

---

*Авторский коллектив:*

*Рудакова Алла Всеволодовна* – старший научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, д.фарм.н., профессор; тел. +7-(921-908-73-49, e-mail: [rudakova\\_a@mail.ru](mailto:rudakova_a@mail.ru)

*Харит Сусанна Михайловна* – руководитель 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](mailto:kharit-s@mail.ru)

*Тихомирова Ксения Кирилловна* – младший научный сотрудник 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; e-mail: [tihksen@mail.ru](mailto:tihksen@mail.ru)

*Лобзин Юрий Владимирович* – президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: [niidi@niidi.ru](mailto:niidi@niidi.ru)



## КРИЗИС COVID-19 КАК ВЕКТОР ИЗМЕНЕНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Е.С. Корсак, Е.В. Воропаев, А.А. Ковалев, Т.М. Шаршакова, И.О. Стома

*Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь*

### The COVID-19 crisis as a vector for changes in healthcare

K.S. Korsak, E.V. Voropaev, A.A. Kovalev, T.M. Sharshakova, I.O. Stoma  
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

#### Резюме

*Цель:* оценить возможное влияние пандемии COVID-19 на отношение врачей Республики Беларусь к вакцинации.

*Материалы и методы:* проведено анкетирование врачей Республики Беларусь различных специальностей при помощи сервиса Google Формы.

*Результаты:* в опросе участвовало 1815 врачей из 7 регионов Республики Беларусь. Значительная часть респондентов (79,89%, или 1450 чел.) относятся к вакцинации положительно, 16,42% (298 чел.) – нейтрально, часть респондентов (3,69%, или 67 чел.) имеют негативное отношение к вакцинации. Наибольшая доля положительных оценок по отношению к вакцинации выявлена у врачей-инфекционистов, врачей-педиатров и врачей профилактической направленности. Для существенной части респондентов (62,7%, или 1138 чел.) пандемия вызвала интерес к вопросам вакцинации. Отношение к вакцинации большинства опрошенных врачей либо не изменилось (49,2%, или 893 чел.), либо изменилось в лучшую сторону (47,22%, или 857 чел.). Подавляющая часть респондентов прививается от COVID-19 и гриппа. Готовность вакцинироваться от гриппа чаще отмечена у инфекционистов и врачей профилактической направленности.

*Заключение:* пандемия COVID-19 не только внесла изменения в практическую медицину и науку, но также трансформировала информационное пространство, создала предпосылки к реформам в образовании, показала важность общечеловеческих ценностей. Пандемия COVID-19 повлияла на рост заинтересованности врачей в вопросах вакцинации.

**Ключевые слова:** пандемия, COVID-19, вакцинация, отношение к вакцинации, врачи Республики Беларусь.

#### Введение

Пандемия COVID-19 вызвала беспрецедентный кризис в области мирового здравоохранения. Профилактика, диагностика и лечение нового инфекционного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, стали главной задачей биомедицинского научного сообщества [1, 2] Каждый кризис создает новые возможности и является проверкой на прочность и способность к поиску новых путей

#### Abstract

*Objective.* To assess the possible impact of the COVID-19 pandemic on the attitudes of Belarusian doctors toward vaccination.

*Materials and methods.* A questionnaire survey has been conducted using the Google Forms service for doctors of different specialties in the Republic of Belarus.

*Results.* A total of 1815 doctors from 7 regions of the Republic of Belarus participated in the survey. A considerable part of the respondents (79,89%, or 1450 people) have a positive attitude to vaccination, 16,42% (298 people) – neutral, a part of the respondents (3,69%, or 67 people) have a negative attitude towards vaccination. The highest percentage of positive evaluations of the attitude towards vaccination was revealed among infectious disease doctors, pediatricians and doctors of prophylactic specialization. For a significant proportion of respondents (62.7%, or 1,138 people), the pandemic raised an interest in vaccination issues. The attitudes toward vaccination by the majority of surveyed physicians either remained unchanged (49.2%, or 893 people) or changed for the better (47.22%, or 857 people). The vast majority of respondents are vaccinated against COVID-19 and influenza. Willingness to be vaccinated against influenza was most noted among infectious disease specialists and prophylactic physicians.

*Conclusion.* The COVID-19 pandemic changed more than just practical medicine and science, it also transformed the information field, initiated educational reforms, and demonstrated the importance of human values. The COVID-19 pandemic influenced the physicians' growing interest in vaccination.

**Key words:** Pandemic, COVID-19, vaccination, attitude to vaccination, doctors of the Republic of Belarus.

решения. Пандемия COVID-19 не только внесла изменения в практическую медицину и науку, но также трансформировала информационное пространство, создала предпосылки к реформам в образовании, показала важность общечеловеческих ценностей [3]. Во время пандемии созданы новые методики обучения, появились новые исследовательские возможности, выросла роль командной работы и коллегиальности, открыв перспективы



публикации крупномасштабных международных исследований в рекордно короткие сроки [4].

#### *Исследовательская работа, публикации*

Чтобы справиться с пандемией COVID-19, научное сообщество быстро перераспределило усилия, мобилизовав исследовательские знания из разных дисциплин для поиска инновационных решений [5].

Возросло количество клинических испытаний, связанных с профилактикой и лечением COVID-19. Благодаря быстрой мобилизации мирового научного сообщества вакцины против COVID-19 были разработаны в рекордно короткие сроки. Обычно разработка эффективной вакцины занимает около 10 лет, но в случае с вакцинами против COVID-19 уже к июню 2020 г. 10 вакцин проходили клинические испытания [5].

Пандемия COVID-19 поспособствовала резкому увеличению общего количества биомедицинских публикаций, а также их цитируемости (цитирование работ, связанных с COVID-19, выросло более чем на 80% по сравнению с работами другой тематики) [1]. Применение терминов MeSH, связанных с COVID-19, увеличилось в среднем в 6,5 раза [5].

Многие журналы ускорили процесс рецензирования публикаций о COVID-19 с целью распространения потенциально ценных научных знаний, а также размещая их в виде препринтов. Публикации, относящиеся к COVID-19, активно упоминались научным сообществом на страницах социальных сетей [6]. Препринты по темам, связанным с COVID-19, привлекали больше внимания и цитировались чаще, чем препринты, не связанные с COVID-19 [5].

#### *Социальные сети*

В условиях пандемии у медицинских работников нет возможности анализировать многолетние данные или обратиться к результатам крупномасштабных рандомизированных исследований, так как знания о COVID-19 постоянно обновляются. Официальные веб-сайты и журналы предоставляют данные с некоторым промедлением, в результате чего социальные сети стали наиболее востребованным источником информации о COVID-19 [6].

Социальные сети создают новые возможности для сотрудничества, позволяют взаимодействовать с экспертами, авторами публикаций, обмениваться данными, а также проводить вебинары и видеоконференции. Экономия времени на получение новых знаний, которую обеспечивают социальные сети, позволяет врачам выделить время на анализ и обсуждение литературы с коллегами. Социальные сети сделали возможными онлайн-дебаты между клиницистами об опыте лечения пациентов [6].

Клиницистам сложно отслеживать часто обновляющуюся информацию, периодические опровержения и корректировку результатов исследований в журналах, а медицинским работникам крайне важно быть в курсе актуальной информации. Социальные сети могут облегчить эту задачу, резюмируя новые данные по нужной тематике [6].

#### *Интернет-ресурсы, борьба с дезинформацией*

Многие официальные медицинские организации, такие как ВОЗ, CDC, профессиональные научные сообщества и др., создали свои информационные центры, чтобы обеспечить доступ медицинских работников к актуальной информации о COVID-19 [4].

Медиа-платформы предприняли совместные усилия по борьбе с дезинформацией, постоянно размещая обновленные научные данные, полученные от государственных учреждений здравоохранения по всему миру. Многие эксперты создали веб-страницы для размещения централизованной информации по их специальности в области COVID-19. Также в ходе пандемии стала применяться более красочная понятная интерактивная инфографика, новые методы расчета и анализа данных [6].

#### *Образование*

С переходом на дистанционное обучение образовательная система резко изменилась. Очное практическое обучение было заменено новыми методами виртуального обучения, такими как онлайн-лекции и вебинары, виртуальные доски, онлайн-квизы и опросы, онлайн-квесты. Начали использовать новые платформы для видеоконференций (Zoom и пр.) [7, 3]. Студентам был предоставлен доступ к онлайн-записям интервью с пациентами. Медицинские учебные заведения организовали онлайн-курсы, применяют телемедицину, методику «Виртуальный стандартизированный пациент». Преимущество виртуального обучения заключается в его гибкости во времени и месте, поскольку врачи могли учиться в своем собственном темпе и в удобное время с помощью записанных на видео учебных занятий [8, 9]. Кроме того, опыт дистанционного обучения способен подготовить студентов-медиков к применению телемедицины и других виртуальных технологий, которые помогут стать профессионалами в мире технологий будущего [7].

Кризис COVID-19 привлек внимание к некоторым аспектам медицинского образования, нуждающимся в реформе [10]. Безусловно, часть составляющих образовательного процесса медицинских вузов должна остаться неизменной: лабораторные и практические занятия, исследовательская деятельность, командная работа, совместное обсуж-

дение проблемных вопросов. Однако в современном мире невозможно обойтись без внедрения новых технологий [8]. «Гибридное» обучение, сочетающее традиционные формы образовательного процесса и виртуальные технологии, должно стать новой нормой [11, 8]

#### *Другие перемены*

Пандемия коснулась и научных конференций. Стоимость регистрационных взносов, транспорта и проживания часто затрудняет их посещение. Многие конференции в связи с пандемией стали виртуальными, на некоторых были снижены или даже отменены регистрационные сборы [3].

Так как COVID-19 – новое заболевание, даже самым опытным и квалифицированным клиницистам приходилось обучаться совместно с коллегами, что нивелировало чувство иерархии, и вся команда врачей и медперсонала приобретала знания и навыки и росла вместе. Врачи изучали последние клинические рекомендации и информировали других членов медицинского персонала [3]. Командная работа стимулировала позитивные межпрофессиональные отношения в рабочей среде [9].

При опросе студентов-медиков «Что думают студенты-медики о своей будущей профессии в условиях пандемии?», большинство мнений были положительными. Большая часть положительных откликов была посвящена важности и нужности профессии врача. Многие студенты заявили, что пандемия COVID-19 усилила их желание стать врачами. Для некоторых студентов смысл профессии врача стал понятен только с приходом пандемии. Многие студенты столкнулись с этическими аспектами медицины (решения о том, кто получит аппарат ИВЛ или койку для интенсивной терапии, какая операция недостаточно срочная и может быть отложена и т.п.). Большинство студентов почувствовали особую ответственность за то, чтобы быть образцом для подражания и информировать общественность о мерах безопасности [10].

Одна из важных черт пандемии COVID-19 – формирование позитивного имиджа врачей и медицинского персонала. Проявление эмпатии, клиническая работа, участие в научных исследованиях оказали положительное влияние на общественное мнение. Это также может повлиять на выбор профессии, укрепив веру и решимость студентов стать хорошими врачами [12].

Пандемия изменила глобальное информационное поле, не только привлекая внимание населения к бытовой профилактике респираторных инфекций, но и повышая интерес к инфекционным заболеваниям, их природе и средствам, предотвращающим заражение. Нельзя не отметить всеобщий интерес к вакцинации: это разработка, типы

вакцин, принцип их действия и эффективность. Вакцинация – одно из наиболее эффективных медико-биологических средств, уменьшающих глобальное бремя заболеваемости и смертности, поэтому формирование доверия к вакцинам – важная задача [13]. Врачи являются наиболее авторитетными и надежными источниками информации, вызывающими доверие у пациентов и населения, поэтому важно оценить отношение врачей к вакцинации и изучить влияние пандемии COVID-19 на мнение врачей о вакцинации в целом и на вакцинацию от COVID-19 и гриппа в частности.

**Цель исследования** – оценить возможное влияние пандемии COVID-19 на отношение врачей Республики Беларусь к вакцинации.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено анкетирование врачей различных специальностей Республики Беларусь при помощи сервиса Google Формы. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием языка программирования для статистического анализа данных R (version 4.2.1), библиотеки tidyverse (version 1.3.1) и пакета ggstatsplot (version 0.9.3).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В анкетировании приняло участие 1815 врачей из 7 регионов Республики Беларусь (Брестская, Витебская, Гомельская, Гродненская, Могилевская, Минская области и г. Минск). Медиана возраста составила 35 лет (28; 46). Большинство респондентов (80,28%) женщины, мужчины составили 19,72% ( $p < 0.001$ ). Специальности врачей были разделены на следующие группы: терапевты (врачи-терапевты, врачи общей практики) составили 38,51%, или 699 чел., педиатры (врач-педиатры, врачи-неонатологи) составили 13,22%, или 240 чел., врачи-инфекционисты составили 1,71%, или 31 чел., узкие специалисты терапевтического профиля (врач-гастроэнтеролог, врач-дерматовенеролог, врач-кардиолог, врач-невролог, врач-эндокринолог, врач-ревматолог, врач-пульмонолог) составили 9,15%, или 166 чел., врачи хирургического профиля (врач акушер-гинеколог, врач оториноларинголог, врач-офтальмолог, врач-уролог, врач-нефролог, патологоанатом) составили 7,71%, или 140 чел., врачи экстренной помощи (врач анестезиолог-реаниматолог, врач скорой медицинской помощи) составили 7,55%, или 137 чел., хирурги (врач-травматолог, врач-эндоскопист) составили 4,63%, или 84 чел., врачи функциональной диагностики (врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики) составили 3,91%, или 71 чел., врачи КЛД (врач-лаборант) составили 2,87%, или 52 чел., врачи профилактической направленности (врач-эпидемиолог, врач-гигиенист, врач-валеолог) составили 2,81%, или 51 чел., вра-

чи-организаторы (главный врач) составили 0,94%, или 17 чел., врачи других специальностей (врач-психиатр, медицинский психолог, врач-стоматолог, врач-реабилитолог, провизор) составили 7,00%, или 127 чел.

В анкете врачам было предложено оценить свое отношение к вакцинации по 10-бальной системе. Баллы были распределены по категориям: «Негативное отношение» (1 – 4 балла), «Нейтральное отношение» (5 – 7 баллов), «Положительное отношение» (8 – 10 баллов). Большинство опрошенных врачей (79,89%, или 1450 чел.) положительно относятся к вакцинации, нейтрально относятся к вакцинации 16,42% (298 чел.) респондентов, часть респондентов (3,69%, или 67 чел.) относятся к вакцинации негативно ( $p < 0,001$ ).

Разнится отношение врачей к вакцинации в зависимости от профессии ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Среди врачей-инфекционистов, врачей-педиатров и врачей профилактической направленности отмечен наибольший процент респондентов, положительно относящихся к вакцинации, а также от врачей вышеперечисленных специальностей не поступило отрицательных оценок.

Можно предположить, что те врачи, кто чаще непосредственно сталкивается с инфекционными заболеваниями, в целом, более лояльно настроены в отношении вакцинации.

Медицинские работники играют важную роль в создании положительного мнения о вакцинации: они предоставляют официальную информацию о преимуществах вакцин, оказывают серьезное влияние на лояльность общества к вакцинам, поэтому важно знать об их собственном отношении к вакцинации [14].

Пандемия COVID-19 повлияла на рост заинтересованности врачей по вопросам вакцинации. На вопрос: «Можете ли Вы сказать, что стали больше интересоваться темой вакцинации из-за пандемии COVID-19?» (рис. 2А), большинство врачей

(62,7%, или 1138 чел.) сообщили о том, что они стали больше интересоваться вопросами вакцинации в ходе пандемии ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на активное распространение мифов, призванных демонизировать вакцины, на вопрос: «Изменилось ли Ваше отношение к вакцинации из-за пандемии COVID-19?» (рис. 2Б), лишь небольшая часть опрошенных врачей ответили, что пандемия COVID-19 изменила их отношение к вакцинации в худшую сторону (3,58%, или 65 чел.). Остальные врачи сообщили о том, что их отношение к вакцинации либо не изменилось (49,2%, или 893 чел.), либо изменилось в лучшую сторону (47,22%, или 857 чел.).

Большинство опрошенных врачей были привиты от COVID-19. Распределив респондентов в группы в зависимости от специализации, можно увидеть некоторые различия в процентном соотношении привитых и непривитых в соответствующих группах, однако эти различия не имеют статистической значимости ( $p = 0,22$ ) (рис. 3).

Вместе с тем, параллельно с пандемией COVID-19 существует угроза распространения вируса гриппа. Так как грипп – вакциноуправляемая инфекция, внесенная в Национальный календарь профилактических прививок Республики Беларусь, существует необходимость вакцинации врачей и других медицинских работников. Сезон 2021 – 2022 гг. оказался наиболее тяжелым в отношении инфекции COVID-19, потому вакцинация от гриппа стала особенно необходима. В связи с этим важно понять отношение врачей к вакцинации против гриппа.

Рисунок 4 показывает, что большинство опрошенных врачей прививаются от гриппа. Если распределить респондентов по группам в зависимости от специализации, можно отметить, что наибольшая готовность прививаться от гриппа была у инфекционистов и врачей профилактической направленности.

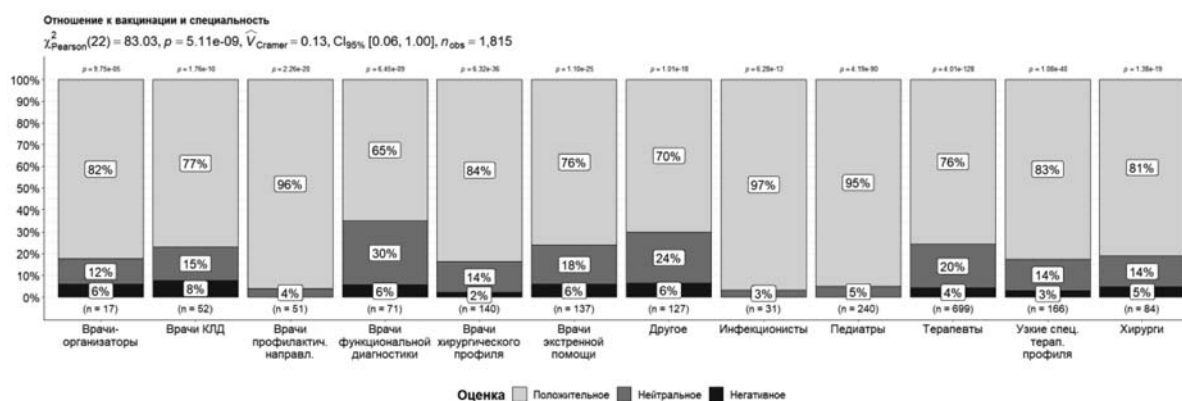


Рис. 1. Отношение врачей Республики Беларусь к вакцинации в зависимости от специальности (%)

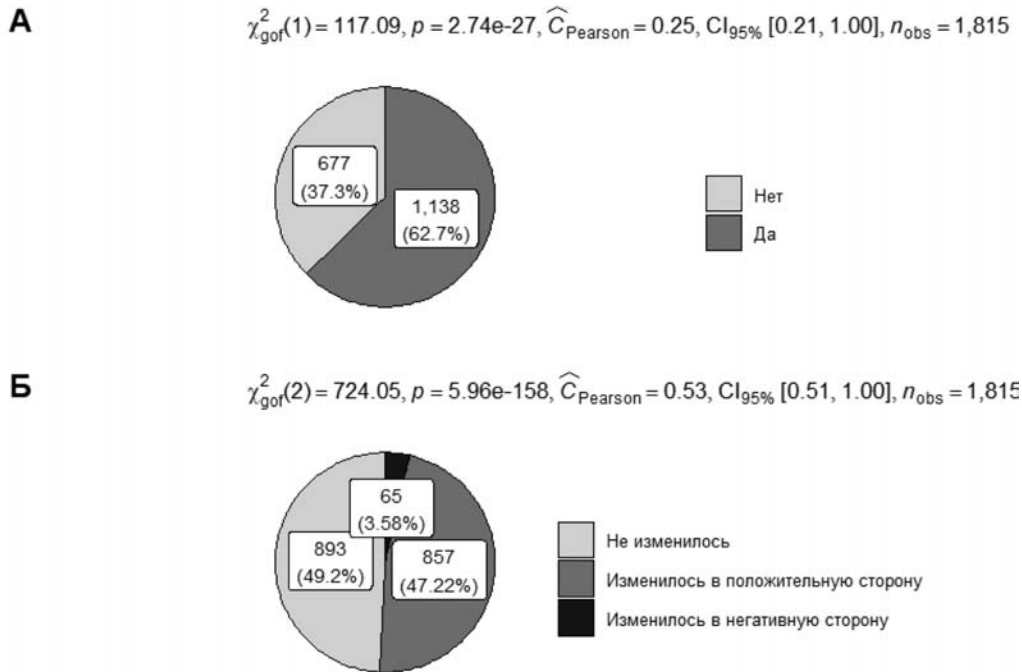


Рис. 2. Распределение ответов врачей Республики Беларусь по вопросу: А – влияния пандемии COVID-19 на рост интереса к вопросам вакцинации (абс., %), Б – влияния пандемии COVID-19 на отношение к вакцинации (абс., %)

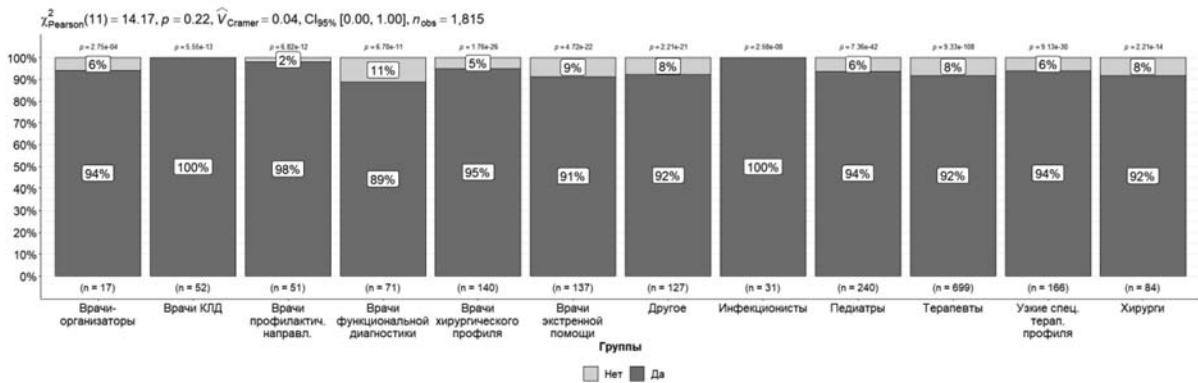


Рис. 3. Статус привитости от COVID-19 врачей Республики Беларусь в зависимости от специальности (%)

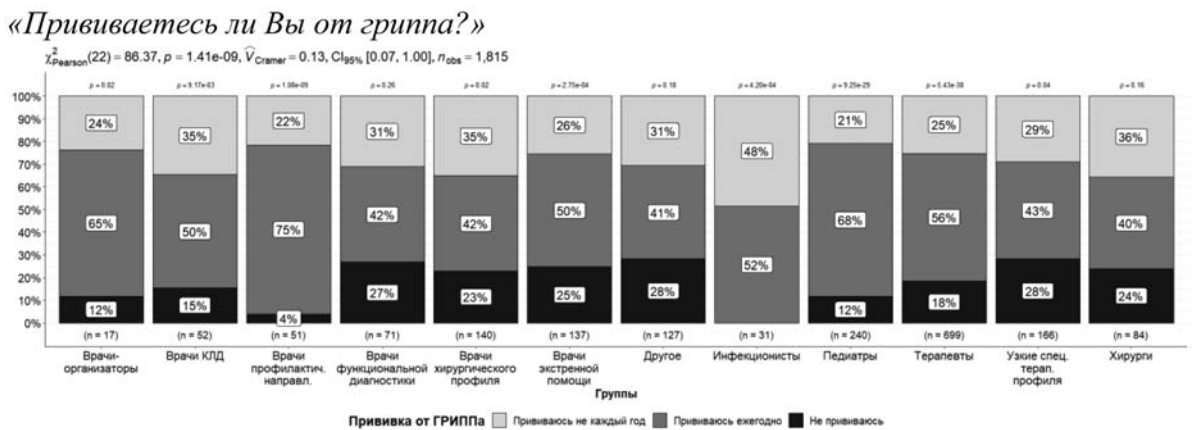


Рис. 4. Статус привитости против гриппа врачей Республики Беларусь в зависимости от специальности (%)



Отмечается некоторая связь статуса привитости от COVID-19 с готовностью прививаться от гриппа (рис. 5). Те врачи, кто привит от COVID-19, чаще были привиты и от гриппа ( $p < 0,001$ ).

Так как наилучшим средством борьбы с распространением недостоверной информации является образование, медицинские организации, правительство и официальные средства массовой информации должны активно просвещать и налаживать коммуникацию с населением. В частности, это касается распространения информации о вакцинах, их эффективности и безопасности [15]. Кампании по просвещению населения должны быть направлены не только на повышение уровня знаний о вакцинах и их свойствах, но и на устранение ложных представлений о вакцинации в целом и вакцинации против COVID-19 и гриппа в частности [13].

### Заключение

Пандемия COVID-19 серьезно изменила сферу медицины. Изменения коснулись научных исследований и публикаций, образовательной деятельности, также стала понятна важность и нужность врачебной профессии. По результатам анкетирования, проведенного среди врачей Республики Беларусь, большинство опрошенных врачей положительно относятся к вакцинации, наибольший процент респондентов, положительно относящихся к вакцинации, отмечен среди врачей-инфекционистов, врачей-педиатров и врачей профилактической на-

правленности. Большинство врачей сообщили о том, что они стали больше интересоваться вопросами вакцинации в ходе пандемии. Превалирующее число респондентов сообщили, что их отношение к вакцинации из-за пандемии либо не изменилось, либо изменилось в лучшую сторону, и лишь небольшое количество опрошенных сообщили о том, что пандемия изменила его в худшую сторону. Большинство опрошенных врачей были привиты от COVID-19 и гриппа. Отмечается связь статуса привитости от COVID-19 с готовностью прививаться от гриппа.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, создание базы данных, обсуждение полученных результатов, подготовку статьи, утверждение рукописи для публикации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источники финансирования

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### Литература

1. Park S., Lim H.J., Park J., Choe Y.H. Impact of COVID-19 Pandemic on Biomedical Publications and Their Citation Frequency. *J Korean Med Sci.* 2022;37(40):e296. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e296

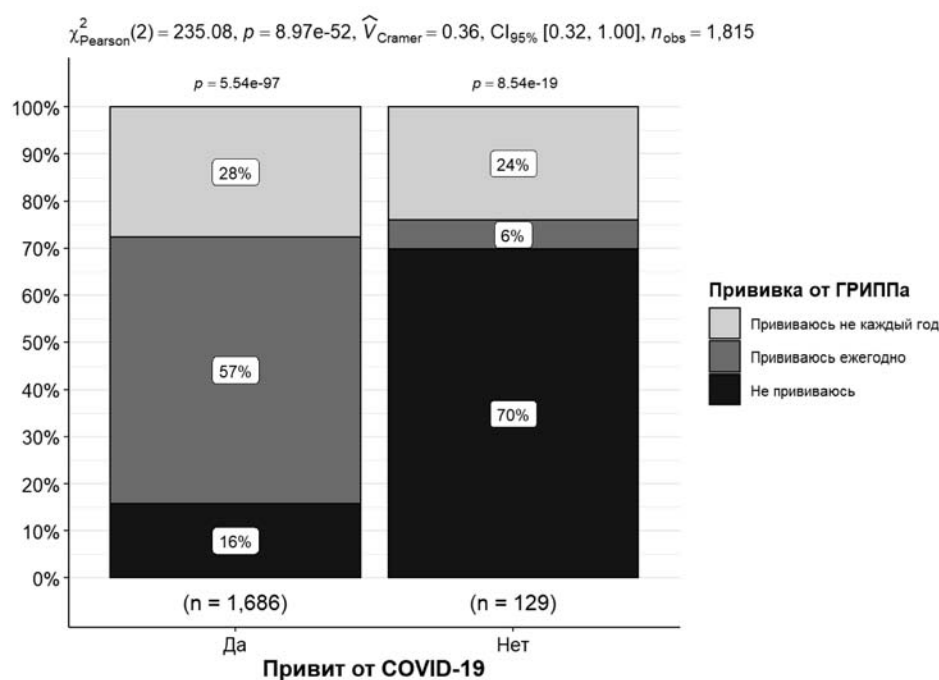


Рис. 5. Статус привитости от гриппа врачей Республики Беларусь в зависимости от статуса привитости респондентов от COVID-19 (%)

2. Riccaboni M., Verginer L. The impact of the COVID-19 pandemic on scientific research in the life sciences. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263001. doi: 10.1371/journal.pone.0263001
3. Kotta P.A., Elango M., Matcha N., Chow K.Y. Foundation doctors' perspectives on the impact of the COVID-19 pandemic and lessons for the future. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):e522–5. doi: 10.7861/clinmed.2021-0244
4. Jazieh A.R., Coutinho A.K., Bensalem A.A., Alsharm A.A., Errihani H., Mula-Hussain L., et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Oncologists: Results of an International Study. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:GO.20.00542. doi: 10.1200/GO.20.00542
5. Al-Amer R., Maneze D., Everett B., Montayre J., Villarosa A.R., Dwekat E., et al. COVID-19 vaccination intention in the first year of the pandemic: Asystematic review. *J Clin Nurs*. 2022;31(1–2):62–86. doi: 10.1111/jocn.15951
6. Venegas-Vera A.V., Colbert G.B., Lerma E.V. Positive and negative impact of social media in the COVID-19 era. *RCM*. 2020;21(4):561–4. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.195
7. Jhaji S., Kaur P., Jhaji P., Ramadan A., Jain P., Upadhyay S., et al. Impact of Covid-19 on Medical Students around the Globe. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(4):1–6. doi: 10.55729/2000-9666.1082
8. Agyei-Nkansah A., Adjei P., Torpey K. COVID-19 and medical education: an opportunity to build back better. *Ghana Med J*. 2020;54(4 Suppl):113–6. doi: 10.4314/gmj.v54i4s.18
9. Gordon L., Scanlan G.M., Tooman T.R., Walker K.A., Cairns P., Ferguson J., et al. Heard, valued, supported? Doctors' wellbeing during transitions triggered by COVID-19. *Med Educ*. 2022;56(5):516–26. doi: 10.1111/medu.14698
10. Steiner-Hofbauer V., Grundnig J.S., Drexler V., Holzinger A. Now, I think doctors can be heroes ... Medical student's attitudes towards the COVID-19 pandemic's impact on key aspects of medical education and how the image of the medical profession has changed due to the COVID-19 pandemic. *Wien Med Wochenschr*. 2022;172(3–4):90–9. doi: 10.1007/s10354-021-00891-1
11. Eleftheriou A., Rokou A., Argyriou C., Papanas N., Georgiadis G.S. Web-based Medical Education During COVID-19 Lockdown: A Step Back or a Leap to the Future? *Int J Low Extrem Wounds*. 2022;21(3):272–4. doi: 10.1177/15347346211011848
12. Hu L., Wu H., Zhou W., Shen J., Qiu W., Zhang R., et al. Positive impact of COVID-19 on career choice in pediatric medical students: a longitudinal study. *Transl Pediatr*. 2020;9(3):243–52. doi: 10.21037/tp-20-100
13. Ubale M.R., Bagle T.R., Gaikwad S., Baviskar P.A., Nanoty V.A. Attitude and perception of COVID-19 vaccines in healthcare workers. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(6):2448–55. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1377\_21
14. Yilma D., Mohammed R., Abdela S.G., Enbiale W., Seifu F., Pareyn M., et al. COVID-19 vaccine acceptability among healthcare workers in Ethiopia: Do we practice what we preach? *Trop Med Int Health*. 2022;27(4):418–25. doi: 10.1111/tmi.13742
15. Wang J., Lu X., Lai X., Lyu Y., Zhang H., Fenghuang Y., et al. The Changing Acceptance of COVID-19 Vaccination in Different Epidemic Phases in China: A Longitudinal Study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):191. doi: 10.3390/vaccines9030191

---

*Авторский коллектив:*

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

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

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

*Шаршакова Тамара Михайловна* – заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКип Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: t\_sharshakova@mail.ru;

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



## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ В СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ВЬЕТНАМ

В.Т. Хоанг<sup>1,2</sup>, А.А. Кузин<sup>1</sup>, А.Е. Зобов<sup>1</sup>, Т.Т. Ха<sup>3</sup>, А.А. Зобова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия Вьетнама, Ханой, Вьетнам

<sup>3</sup>Военный институт профилактической медицины, Ханой, Вьетнам

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

### Regional epidemiological features of infectious diseases with fecal-oral transmission in the socialist republic of Vietnam

V.T. Hoang<sup>1,2</sup>, A.A. Kuzin<sup>1</sup>, A.E. Zobov<sup>1</sup>, T.T. Ha<sup>3</sup>, A.A. Zobova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Vietnam Military Medical University, Ha Noi, Viet Nam

<sup>3</sup>Military Institute of Preventive Medicine, Ha Noi, Viet Nam

<sup>4</sup>Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** выявить региональные эпидемиологические особенности инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи и факторы, влияющие на них, в 4 регионах Вьетнама.

**Материалы и методы:** ретроспективный эпидемиологический анализ данных о 10 инфекционных болезнях с фекально-оральным механизмом передачи населения Вьетнама за период 2017–2022 гг. Проведено картирование распределения заболеваемости по провинциям с помощью программы QGIS 3.28. С помощью коэффициента корреляции были установлены связи между заболеваемостью изучаемыми заболеваниями и социально-экономическими факторами.

**Результаты:** выявлено, что суммарная заболеваемость 10 изучаемыми заболеваниями составляла  $443,1 \pm 113,5$  / 0000 и имеет тенденцию к снижению. Самый высокий показатель был зарегистрирован в Тэйнгунене. Случаи заболевания диарейным синдромом ( $330,1 \pm 73,8$  / 0000) и энтеровирусным везикулярным стоматитом ( $93,6 \pm 33,4$  / 0000) составляли 95,65 % всех зарегистрированных случаев заболевания. Последний распространяется, в основном, среди детей до 4 лет ( $1090,3 \pm 384,8$  / 0000) и 5–9 лет ( $60,9 \pm 18,5$  / 0000). Показаны региональные эпидемиологические особенности диарейного синдрома и энтеровирусного везикулярного стоматита. Самая высокая заболеваемость последней была зарегистрирована среди детей до 4 лет в Донгтхале ( $4635,8$  / 0000) и Хошимине ( $4210,5$  / 0000), а самая высокая заболеваемость диарейным синдромом – в Контуме ( $2621,2$  / 0000), Тхайбини ( $2556,6$  / 0000) и Дьенбьене ( $1461,9$  / 0000). Установлены связи между заболеваемостью диарейным синдромом и уровнями доступности доброкачественной воды ( $r_{\text{Спирмена}} = -0,393$ ;  $p = 0,001$ ), системы канализации ( $r_{\text{Спирмена}} = -0,267$ ;  $p = 0,035$ ), среднемесячным дохо-

#### Abstract

**Aim:** To identify regional epidemiological features of infectious diseases spread by fecal-oral transmission and the factors influencing them in four regions of Vietnam.

**Materials and methods:** Retrospective epidemiological analysis of data of 10 infectious diseases spread by fecal-oral transmission in Vietnam for the period 2017–2022. Maps of incidence by province was created using the QGIS 3.28 program. Correlation coefficients between the incidence of the studied diseases and socio-economic factors were established.

**Results:** It was revealed that the incidence of the 10 studied diseases was  $443.1 \pm 113.5$  / 0000 and tends to decrease. The highest incidence was recorded in Tay Nguyen. Cases of diarrheal syndrome ( $330.1 \pm 73.8$  / 0000) and enteroviral vesicular stomatitis (HMFD) ( $93.6 \pm 33.4$  / 0000) accounted for 95.65 % of all registered cases. Diarrhea is distributed mainly among children under 4 years of age ( $1090.3 \pm 384.8$  / 0000) and 5–9 years old ( $60.9 \pm 18.5$  / 0000). Regional epidemiological features of diarrhea and HMFD are shown. The highest incidence of the HMFD was recorded among children under 4 years of age in Dong Thap ( $4635.8$  / 0000) and Ho Chi Minh City ( $4210.5$  / 0000), and the highest incidence of diarrheal syndrome was in Kon Tum ( $2621.2$  / 0000), Thai Binh ( $2556.6$  / 0000) and Dien Bien ( $1461.9$  / 0000). Relationships were established between the incidence of diarrhea and levels of access to safe water ( $r_{\text{Spearman}} = -0.393$ ;  $p = 0.001$ ), to the sanitation system ( $r_{\text{Spearman}} = -0.267$ ;  $p = 0.035$ ), average monthly income ( $r_{\text{Spearman}} = -0.424$ ;  $p = 0.001$ ), poverty levels ( $r_{\text{Spearman}} = 0.403$ ;  $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** The high incidence of infectious diseases spread by fecal-oral transmission in Vietnam is due to the high incidence of diarrhea and HMFD. A high incidence of diarrhea is typical for provinces with low levels of access to safe water and sanitation systems, high levels of poverty and low average monthly income. Incidence of HMFD is high

гом ( $r_{\text{Спирмена}} = -0,424$ ;  $p = 0,001$ ), уровнем бедности ( $r_{\text{Спирмена}} = 0,403$ ;  $p = 0,001$ ).

**Заключение:** высокая заболеваемость инфекционными болезнями с фекально-оральным механизмом передачи во Вьетнаме обусловливается высокой заболеваемостью диарейным синдромом и энтеровирусным везикулярным стоматитом. Высокая заболеваемость диарейным синдромом характерна для провинций с низким уровнем доступности доброкачественной воды и системы канализации, с высоким уровнем бедности и с низким среднемесячным доходом. Энтеровирусный везикулярный стоматит актуален среди детей до 4 лет, особенно в южных провинциях с высокой плотностью населения в летне-осенние месяцы.

**Ключевые слова:** фекально-оральный механизм, энтеровирусный везикулярный стоматит, диарейный синдром, бактериальная дизентерия, амёбная дизентерия, геоинформационная система, Социалистическая Республика Вьетнам (Вьетнам).

## Введение

В настоящее время высокая заболеваемость инфекционными заболеваниями с фекально-оральным механизмом передачи остается серьезной проблемой здравоохранения и является основной причиной смертности среди детей во всем мире, особенно в развивающихся странах тропической зоны, в том числе в Социалистической Республике Вьетнам (далее – Вьетнам).

Несмотря на то, что годовая заболеваемость инфекционными заболеваниями с диарейным синдромом снизилась с 1321  $\text{‰}$  в 1997 г. до 470  $\text{‰}$  в 2016 г. и смертность за данный период снизилась с 0,04  $\text{‰}$  до 0,01  $\text{‰}$  в 2016 г., данная группа являлась причиной 140.425 DALYs (Disability-adjusted life year – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) и причиной 1958 случаев смерти [6].

В 2011 г. во Вьетнаме отмечен резкий подъем заболеваемости энтеровирусным везикулярным стоматитом [10]. В 2013–2017 гг. заболеваемость данной инфекцией хотя и значительно снизилась, но оставалась высокой [2]. В 2016–2017 гг. средний экономический ущерб, вызванный энтеровирусным везикулярным стоматитом, составил 90 761 749 долларов США (95% доверительный интервал: \$79 033 973 – \$103 009 756) [8].

Кроме диарейного синдрома и энтеровирусного везикулярного стоматита, в некоторых провинциях заболеваемость инфекционными заболеваниями с фекально-оральным механизмом передачи также чрезмерно высокая. Например, с 1999 по 2013 г., хотя уровень заболеваемости бактериальной дизентерией населения Вьетнама составлял 3,98  $\text{‰}$ , показатель в провинции Контуме составлял 1203,85  $\text{‰}$  (1999–2003 гг.), 768,69  $\text{‰}$  (2004–2008 гг.) и 674,43  $\text{‰}$  (2009–2013 гг.) [9].

among children under 4 years old, especially in the southern provinces with high population density in the summer and autumn seasons.

**Key words:** fecal-oral transmission, enteroviral vesicular stomatitis (HFMD), diarrhea, bacterial dysentery, amoebic dysentery, geographic information system (GIS), Socialist Republic of Vietnam (Vietnam).

В настоящее время региональные эпидемиологические особенности инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи и факторы, влияющие на их формирование, остаются малоизученными. В некоторых исследованиях предпринимались попытки изучения региональных эпидемиологических особенностей отдельных фекально-оральных инфекций и факторов, влияющих на их эпидемическое распространение во Вьетнаме [7, 9]. Но вследствие разнообразия медико-географических факторов страны [3] выявление региональных особенностей заболеваемости данной группы и факторов, влияющих на них, по-прежнему остаётся важной научной задачей.

**Цель исследования** – выявить региональные эпидемиологические особенности инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи и факторы, влияющие на них, в 4 регионах Вьетнама.

## Материалы и методы исследования

Использованы данные о количестве законченных случаев инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом передачи, зарегистрированных в системе онлайн-отчетности Департамента профилактической медицины Вьетнама в период с 01.01.2017 г. по 31.12.2022 г. Демографические данные и данные о социально-экономических факторах были получены из Вьетнамских статистических ежегодников.

В данном исследовании 63 административных единицы провинциального уровня были сгруппированы в соответствии с региональной принадлежностью в 4 группы: северный, центральный, южный регионы и центральное плато (Тэйнгвен) (рис. 1). Территория Вьетнама разделена на ре-



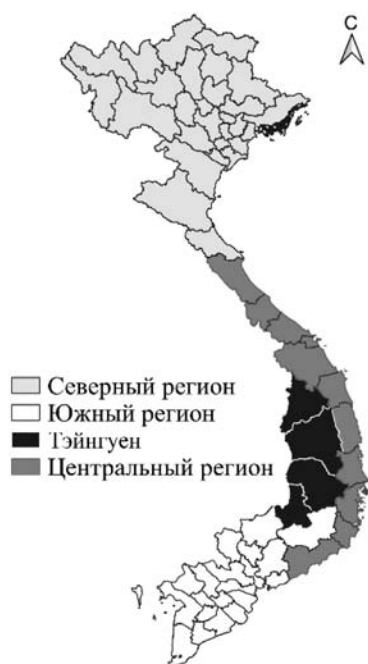


Рис. 1. Регионы Вьетнама

гионы таким образом, так как в каждом регионе существует Институт Пастера (в центральном и южном регионах) или Национальный институт гигиены и эпидемиологии (в северном регионе и Тэйнгуне), являющиеся организациями центрального уровня системы эпидемиологического надзора и осуществляющие научно-методическое и консультативное сопровождение деятельности Департамента профилактической медицины Вьетнама, а также подчинённых организаций и контроль их работы. Кроме того, 4 региона существенно различаются между собой по социально-экономическим и природным факторам, опре-

деляющим различия в уровнях заболеваемости изучаемыми болезнями.

Рассчитывались уровни заболеваемости изучаемыми заболеваниями на 100 000 населения, их средние значение и стандартные отклонения, а также строились диаграммы с помощью программы *Microsoft Excel 2016*. Проверка нормального распределения переменных и расчет коэффициента корреляции проведены с помощью программы *IBM SPSS Statistics 25*. Уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Для создания карт применена геоинформационная программа *QGIS 3.28*.

### Результаты исследования и обсуждение

Инфекционными болезнями с фекально-оральным механизмом передачи, подлежащими обязательной отчетности в систему онлайн-отчетности Департамента профилактической медицины Вьетнама, являются: холера, диарейный синдром, энтеровирусный везикулярный стоматит (ЭВС), бактериальная дизентерия, амёбная дизентерия, брюшной тиф, вирусный гепатит А, острый вялый паралич с подозрением на полиомиелит, стрептококковая инфекция свиней у людей [1]. При этом необходимо отметить, что для целей статистики клинический случай диареи регистрируется как самостоятельная нозологическая форма (самостоятельный диагноз) без обязательной этиологической расшифровки.

За период с 2017 по 2022 г. общий уровень заболеваемости изучаемыми заболеваниями составлял  $443,1 \pm 113,5$  /<sub>0000</sub> и имеет тенденцию к снижению. В 2021 г. отмечено снижение выявляемости и регистрируемости заболеваемости в связи с пандемией COVID-19 (табл. 1). Не было зарегистрировано ни одного случая холеры и полиомиелита,

Таблица 1

### Уровень заболеваемости инфекционными болезнями с фекально-оральным механизмом передачи во Вьетнаме (2017–2022 гг.)

Заболевания	2017	2018	2019	2020	2021	2022	M±SD
Диарея	420,8	396,1	373,8	320,1	236,4	233,6	330,1±73,8
Энтеровирусный везикулярный стоматит	113,8	142,2	112,0	85,9	39,7	68,3	93,6±33,4
Бактериальная дизентерия	18,4	15,9	13,0	9,7	6,0	4,4	11,2±5
Амебная дизентерия	12,8	9,8	7,7	6,1	3,8	3,0	7,2±3,4
Брюшной тиф	0,7	0,7	0,6	0,4	0,1	0,4	0,5±0,2
Вирусный гепатит А	0,5	0,3	0,2	0,2	0,1	0,0	0,2±0,1
Острый вялый паралич с подозрением на полиомиелит	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1±0,1
Стрептококковая инфекция свиней у людей	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1±0,1
Холера	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0±0,0
Полиомиелит	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0±0,0
Всего	567,2	565,2	507,4	422,6	286,2	309,8	443,1±113,5

вызванных диким полиовирусом, хотя было зарегистрировано 668 случаев острого вялого паралича с подозрением на полиомиелит. Диарейный синдром ( $330,1 \pm 73,8 \text{ ‰}$ ) и ЭВС ( $93,6 \pm 33,4 \text{ ‰}$ ) являются причиной 95,65% всех регистрируемых случаев заболевания данными болезнями.

Важно отметить, что уровни заболеваемости рассматриваемыми нозоформами в разных регионах Вьетнама значительно отличаются друг от друга (рис. 2).

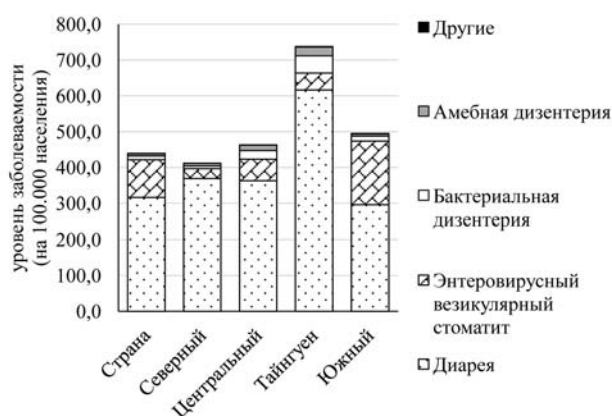


Рис. 2. Уровень заболеваемости инфекционными болезнями с фекально-оральным механизмом передачи в 4 регионах Вьетнама (2017 – 2022 гг.)

Например, заболеваемость диарейным синдромом в Тэйнгуэне ( $616,6 \pm 183,4 \text{ ‰}$ ) в 2,1 раза выше показателя южного региона ( $296,1 \pm 171,1 \text{ ‰}$ ), заболеваемость ЭВС в котором ( $177,6 \pm 93,6 \text{ ‰}$ ) в 6,5 раза выше показателя северного региона ( $27,4 \pm 26,9 \text{ ‰}$ ). Кроме того, в Тэйнгуэне также наблюдается высокий уровень заболеваемости бактериальной ( $48,6 \pm 24,0 \text{ ‰}$ ) и амебной ( $23,8 \pm 11,9 \text{ ‰}$ ) дизентерией.

Необходимо упомянуть, что ЭВС распространяется, в основном, среди детей. Как показано в таблице 2, среди детей до 4 лет и 5 – 9 лет показатель заболеваемости ЭВС составляет  $1090,3 \pm 384,8 \text{ ‰}$  и  $60,9 \pm 18,5 \text{ ‰}$  соответственно.

Результат анализа динамики уровней заболеваемости диарейным синдромом показал, что показатели имеют тенденцию к снижению в большинстве провинций Вьетнама. Подъем заболеваемости наблюдался в некоторых провинциях в отдельные годы. Например, в Лайчау, Донгнае (2018), Кханьхое, Хошимине (2019), Виньлонге (2020) (рис. 3). Самый высокий уровень заболеваемости отмечен в провинции Контуме ( $2621,2 \text{ ‰}$ ), Тхайбини ( $2556,6 \text{ ‰}$ ) и Дьенбьене ( $1461,9 \text{ ‰}$ ).

При анализе внутригодовой динамики заболеваемости диарейным синдромом установлено, что заболеваемость относительно равномерно распределяется по месяцам в северном, южном и центральном регионах, а в Тэйнгуэне отмечен незначительный подъем в летние месяцы (рис. 4).

Следует отметить, что во Вьетнаме диарейный синдром определяется как жидкий стул более 3 раз в день (или стул в большем количестве, больше нормального количества для конкретного человека). Однако диарея является симптомом кишечной инфекции, которая может быть вызвана различными бактериями, вирусами и паразитами. В исследовании, проведенном среди госпитализованных вьетнамских детей до 5 лет в 2012 – 2015 гг. [5], установлено, что в структуре причины диарейного синдрома у детей до 5 лет удельный вес ротавируса является самым большим и имеет тенденцию к снижению (с 54,7% в 2012 г. до 36,6% в 2015 г.). Хотя случаи заболевания ротавирусом выявляются круглый год, но большинство случаев регистрируются в период с декабря по май. Кроме того, в данном исследовании выявлено, что пики различаются по регионам. Таким образом, относительно равномерное распределение заболеваемости диарейным синдромом по месяцам может скрывать сезонность отдельных составляющих причинных нозологических форм.

Как показано выше, ЭВС болеют преимущественно дети до 4 лет. Проведен эпидемиологический анализ заболеваемости ЭВС данной возраст-

Таблица 2

**Уровень заболеваемости энтеровирусным везикулярным стоматитом по возрастам во Вьетнаме (2017–2022 гг.)**

Возраст (лет)	Уровень заболеваемости (на 100 000 населения)						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	M±SD
0 – 4	1317,5	1642,2	1293,2	1021,3	447,0	820,9	1090,3±384,8
5 – 9	67,9	91,9	69,2	38,6	38,9	58,6	60,9±18,5
10 – 14	7,4	8,8	7,1	3,2	1,9	3,8	5,4±2,5
15 – 19	1,3	1,5	1,0	0,5	0,2	0,4	0,8±0,5
20 – 24	0,5	0,6	0,5	0,5	0,1	0,2	0,4±0,2
25 – 49	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,0	0,2±0,1
> 50	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0±0
Все возрасты	110,7	140,1	112,2	88,0	40,8	74,6	93,6±33,4

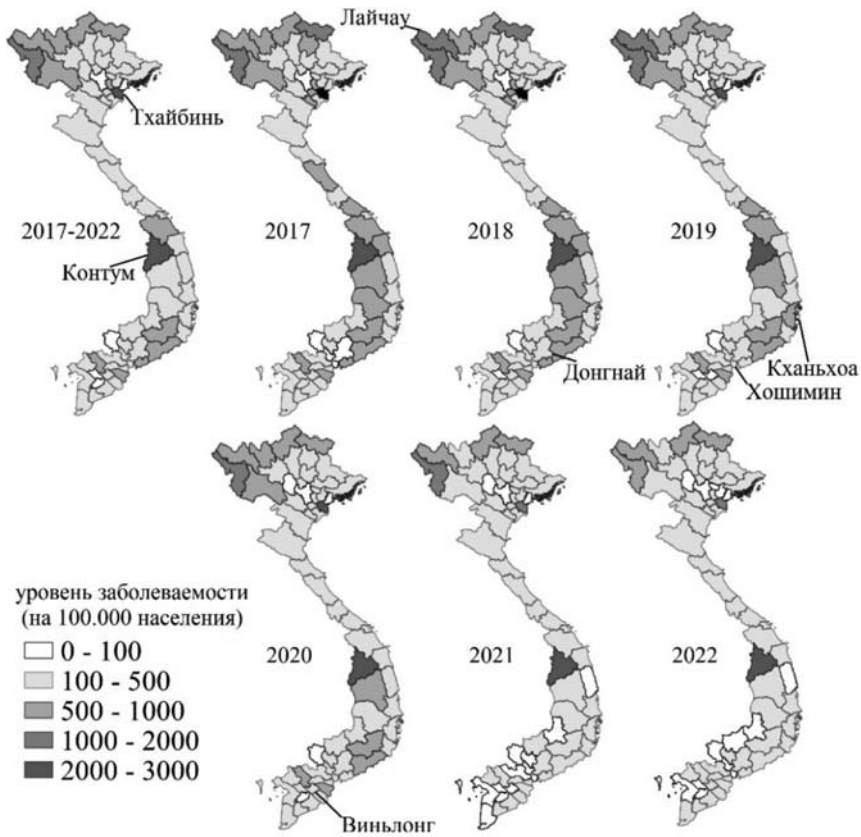


Рис. 3. Динамика распределения уровней заболеваемости диарейным синдромом (на 100 000 населения) по провинциям Вьетнама (2017 – 2022 гг.)

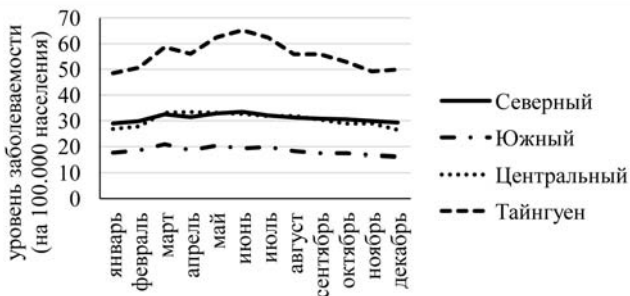


Рис. 4. Внутригодичная динамика заболеваемости диарейным синдромом в 4 регионах Вьетнама (2017 – 2022 гг.)

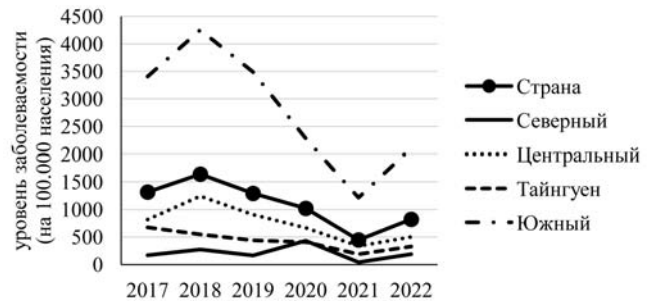


Рис. 5. Динамика уровней заболеваемости энтеровирусным стоматитом среди детей 0 – 4 лет во Вьетнама (2017 – 2022 гг.)

ной группы. Результат анализа показал, что, хотя имеет тенденцию к снижению, подъем заболеваемости наблюдался в центральном и южном регионе в 2018 г. и в северном регионе в 2020 г. (рис. 5). Кроме того, несмотря на тенденцию к снижению в большинстве провинций страны, в некоторых провинциях (например, Кантхо, Намдинь и др.) наблюдалось ухудшение эпидемиологической ситуации по ЭВС (рис. 6).

При анализе пространственной характеристики заболеваемости ЭВС установлено, что в южном регионе заболеваемость выше остальных. Провинциями с самым высоким показателем являются

южные провинции Донгтхап ( $4635,8 \text{ ‰}$ ) и Хошимин ( $4210,5 \text{ ‰}$ ).

Высокий показатель заболеваемости ЭВС в южных провинциях свидетельствуют о роли температурного фактора. Влияние данного фактора подтверждается в ряде исследований [4, 11] и внутригодичной динамикой заболеваемости ЭВС с выраженной летне-осенней сезонностью (рис. 7). Пик заболеваемости ЭВС наблюдается в начале учебного года (сентябре – октябре), во время сезонной активации механизма передачи данной инфекции. Важно отметить, что поскольку большинство детей начинают посещать детский сад

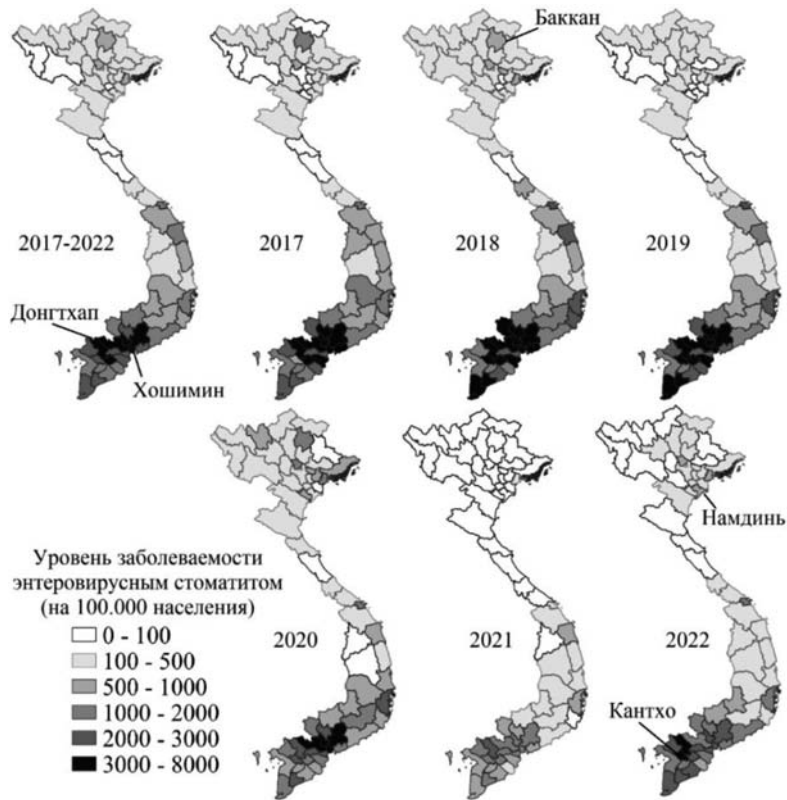


Рис. 6. Динамика распределения уровней заболеваемости энтеровирусным стоматитом (на 100 000 населения) по провинциям Вьетнама (2017 – 2022 гг.)

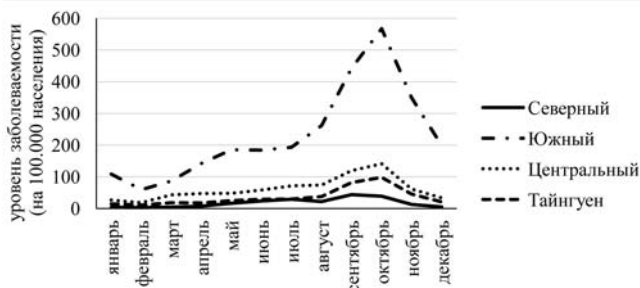


Рис. 7. Внутригодовая динамика заболеваемости энтеровирусным везикулярным стоматитом в 4 регионах Вьетнама (2017 – 2022 гг.)

в возрасте около 2 лет, ведущим путём передачи ЭВС является контактно-бытовой, реализуемый через детские игрушки, грязные руки, предметы обихода и др.

Результат анализа уровней заболеваемости бактериальной дизентерией показал, что, хотя в большинстве провинций заболеваемость данной инфекцией ниже 30 ‰, в некоторых провинциях показатели достаточно высокие. Провинциями с самой высокой заболеваемостью являются Контум (221,0 ‰), Куангчи (74,6 ‰), Ламдонг (57,5 ‰), Зялай (56,1 ‰), Тхыатхьен-Хюэ (53,6 ‰). В данных провинциях также отмечен самый высокий уровень заболеваемости амёбной

дизентерией: Тхыатхьен-Хюэ (65,4 ‰), Куангчи (33,0 ‰), Контум (31,1 ‰), Зялай (30,8 ‰). Заболеваемость бактериальной дизентерией в провинции Контуме, хотя и остается высокой, уменьшилась в 3 раза по сравнению с показателем за период 2009 – 2013 гг. (674,43 ‰) [9].

При анализе влияния социально-экономических факторов на распределение заболеваемости диарейным синдромом при помощи непараметрического коэффициента корреляции Спирмена выявлены следующие эпидемиологические особенности заболеваемости:

- отрицательная корреляция между уровнями заболеваемости диарейным синдромом и уровнями доступности доброкачественной воды ( $r_{\text{Спирмена}} = -0,393$ ;  $p = 0,001$ ), т.е. в провинциях с высоким уровнем доступности доброкачественной воды уровень заболеваемости диарейным синдромом ниже, чем в провинциях с низким;

- аналогичная связь между уровнями заболеваемости диарейным синдромом и уровнями доступности системы канализации ( $r_{\text{Спирмена}} = -0,267$ ;  $p = 0,035$ ), среднемесячным доходом ( $r_{\text{Спирмена}} = -0,424$ ;  $p = 0,001$ ).

- положительная корреляция между уровнями заболеваемости диарейным синдромом и уровнями бедности ( $r_{\text{Спирмена}} = 0,403$ ;  $p = 0,001$ ), т.е. в провинциях с высоким уровнем бедности



уровень заболеваемости диарейным синдромом также высокий.

Важно отметить, что большинство населения Вьетнама живут не в многоэтажных многоквартирных зданиях, а в отдельных собственных домах, не имеющих доступа к системе централизованной канализации, и пользуются выгребными ямами, а у 4,0% (2022 г.) домохозяйств удовлетворительная система канализации отсутствует [12]. В некоторых провинциях количество домохозяйств, не имеющих доступа к удовлетворительной системе, достигает высоких цифр, например, в горной провинции Хазянге — 30,9% населения.

Более того, у большинства населения Вьетнама отсутствует доступ к централизованной системе водоснабжения. Население, живущее в сёлах, пользуется различными видами водоисточников, в том числе открытыми. Централизованное водоснабжение доступно, к сожалению, только 98% городского населения (в 2022 г.), которое составляет лишь 37,6 % населения Вьетнама. При этом в некоторых провинциях даже удельный вес городского населения, имеющего доступ к централизованной системе водоснабжения, низкий. Например, в провинции Конгум показатель составляет 51,20% (2022 г.) [12].

Хотя заболеваемость инфекционными болезнями с фекально-оральным механизмом передачи имеет тенденцию к снижению в большинстве провинций, показатель заболеваемости данной группой инфекций остаётся высоким в провинциях с высоким уровнем бедности. Например, в провинции Дьенбьене с самым высоким уровнем бедности (39,9%) и самым низким среднемесячным доходом (1653 донгов) среднепогодный уровень общей заболеваемости изучаемыми болезнями и заболеваемости диарейным синдромом составлял  $1508,8 \text{ }^0/_{0000}$  и  $1461,9 \text{ }^0/_{0000}$  соответственно.

Выявленная связь указывает на роли медико-географических и социально-экономических факторов, способствующих реализации фекально-орального механизма передачи и, в целом, на региональные особенности заболеваемости диарейным синдромом.

С целью исключения влияния природных факторов при изучении связи между социально-экономическими факторами и заболеваемостью ЭВС использовались данные провинций северного региона, Тэйнуэна и 8 южных провинций центрального региона. Установлена положительная корреляция между плотностью населения и уровнями заболеваемости ЭВС среди детей 0–4 лет ( $r_{\text{Спирмена}} = 0,810$ ;  $p < 0,001$ ) и всего населения ( $r_{\text{Спирмена}} = -0,767$ ;  $p < 0,001$ ), т.е. в провинциях с высокой плотностью населения возможность реализации контактно-бытового пути и, соответственно, уровень заболеваемости ЭВС выше.

## Заключение

Таким образом, региональными эпидемиологическими особенностями инфекционных болезней с фекально-оральным механизмом передачи во Вьетнаме являются следующие. Во-первых, высокие уровни заболеваемости отдельными социально обусловленными инфекциями (диарейным синдромом и энтеровирусным везикулярным стоматитом) в зависимости от плотности населения на различных уровнях организации проживания населения. Во-вторых, неравномерное распределение уровней заболеваемости по сезонам года с привязкой сезонного подъёма к началу обучения в детских дошкольных и школьных организациях. Так, например, энтеровирусный везикулярный стоматит является актуальной инфекцией среди детей до 4 лет для южных провинций, особенно для провинций с высокой плотностью населения в летне-осенние месяцы. В-третьих, значимое влияние социального фактора эпидемического процесса, наиболее ярко проявляющееся в провинциях с низким уровнем обеспеченности доброкачественной водой и эффективной системой канализации, а также высоким уровнем бедности и низким среднемесячным доходом большинства домохозяйств.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность Департаменту профилактической медицины Вьетнама и Военному институту профилактической медицины за помощь при сборе данных.

## Литература

- Хоанг, В.Т. Особенности системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями в Социалистической Республике Вьетнам / В.Т. Хоанг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 1. — С. 108–114.
- Голицына, Л.Н. Энтеровирусная инфекция в Социалистической Республике Вьетнам / Л.Н. Голицына [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2019. — Т. 9, № 3–4. — С. 467–475.
- Хоанг, В.Т. Медико-географическая характеристика Социалистической Республики Вьетнам в аспекте инфекционной заболеваемости на современном этапе / В.Т. Хоанг, О.Ю. Голубцов, А.А. Зобова // Сборник статей Всероссийской межведомственной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова / под ред. А.А. Кузина. — СПб., 2022. — С. 92–98.
- Chen, C. Influence of temperature and humidity on hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, 2013–2017 / C. Chen, Q. Jiang, Z. Song et al. // J Int Med Res. — 2020. — № 6. — p. 300060520929895.
- Dang, T.T.H. Epidemiology of acute diarrhea caused by rotavirus in sentinel surveillance sites of Vietnam, 2012–2015 / T.T.H. Dang, T.H. Duong, T.T. Nguyen, et. al. // J Vaccine. — 2018. — Vol. 36. 51. — pp. 7894-7900.
- Tuyet Hanh, T.T. Vietnam Climate Change and Health Vulnerability and Adaptation Assessment, 2018 / T.T. Tuyet

Hanh, L.T.T. Huong, N.T.L. Huong, et al. // Environmental Health Insights. — 2020. T. 14. — С. 1178630220924658.

7. Kelly-Hope, L.A. Geographical distribution and risk factors associated with enteric diseases in Vietnam / L.A. Kelly-Hope, W.J. Alonso, D.T. Vu, et. al. // J The American journal of tropical medicine hygiene. — 2007. — Vol. 76. — №4. -pp. 706-712.

8. Le, N.T.N. Economic Burden Attributed to Children Presenting to Hospitals with Hand, Foot and Mouth Disease in Vietnam / N.T.N. Le, C.T. Hugo, H.K. Truong et al. // Open Forum Infectious Diseases. — 2019. — Vol. 6. — № 7, ofz284.

9. Lee, H.S. Seasonal and geographical distribution of bacillary dysentery (shigellosis) and associated climate risk factors in Kon Tam Province in Vietnam from 1999 to 2013 / H.S. Lee, T.T. Ha Hoang, P. Pham-Duc, et. al. // Infect Dis Poverty. — 2017. — Vol. 6. — № 1. — p. 113.

10. Nguyen, N.T. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011 / N.T. Nguyen, H.V. Pham, C.Q. Hoang, et. al. // BMC Infect Dis. — 2014. 14. — p. 341.

11. Xie, L. Spatial-temporal heterogeneity and meteorological factors of hand-foot-and-mouth disease in Xinjiang, China from 2008 to 2016 / L. Xie, R. Huang, H. Wang et al. // PLoS One. — 2021. — Vol. 16. — № 8. — e0255222.

12. Tổng cục Thống kê *Niên giám Thống kê Việt Nam năm 2022* / Tổng cục Thống kê. — Hà Nội: NXB Thống kê, 2023. 1236tr.

#### References

1. Hoang, V.T. Features of the system of epidemiological surveillance of infectious diseases in the Socialist Republic of Vietnam / V.T. Hoang, A.A. Kuzin, A.E. Zobov, Zbova A.A. // Journal Infectology. — 2023. — Vol. 15. — №1. — p. 108-114. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-108-114>.

2. Golitsyna L.N., Nguyen T.T., Romanenkova N.I., et al. Enterovirus infection in the Socialist Republic of Vietnam // Russian Journal of Infection and Immunity. — 2019. — Vol. 9. — №3-4. — p. 467-475. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-467-475.

3. 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).

4. Chen, C. Influence of temperature and humidity on hand, foot, and mouth disease in Guangzhou, 2013–2017 / C. Chen, Q. Jiang, Z. Song et al. // J Int Med Res. — 2020. — № 6. — p. 300060520929895.

5. Dang, T.T.H. Epidemiology of acute diarrhea caused by rotavirus in sentinel surveillance sites of Vietnam, 2012–2015 / T.T.H. Dang, T.H. Duong, T.T. Nguyen, et. al. // J Vaccine. — 2018. — Vol. 36. — № 51. — pp. 7894-7900.

6. Tuyet Hanh, T.T. Vietnam Climate Change and Health Vulnerability and Adaptation Assessment, 2018 / T.T. Tuyet Hanh, L.T.T. Huong, N.T.L. Huong, et al. // Environmental Health Insights. — 2020. T. 14. — С. 1178630220924658.

7. Kelly-Hope, L.A. Geographical distribution and risk factors associated with enteric diseases in Vietnam / L.A. Kelly-Hope, W.J. Alonso, D.T. Vu, et. al. // J The American journal of tropical medicine hygiene. — 2007. — Vol. 76. — №4. -pp. 706-712.

8. Le, N.T.N. Economic Burden Attributed to Children Presenting to Hospitals with Hand, Foot and Mouth Disease in Vietnam / N.T.N. Le, C.T. Hugo, H.K. Truong et al. // Open Forum Infectious Diseases. — 2019. — Vol. 6. — № 7, ofz284.

9. Lee, H.S. Seasonal and geographical distribution of bacillary dysentery (shigellosis) and associated climate risk factors in Kon Tam Province in Vietnam from 1999 to 2013 / H.S. Lee, T.T. Ha Hoang, P. Pham-Duc, et. al. // Infect Dis Poverty. — 2017. — Vol. 6. — № 1. — p. 113.

10. Nguyen, N.T. Epidemiological and clinical characteristics of children who died from hand, foot and mouth disease in Vietnam, 2011 / N.T. Nguyen, H.V. Pham, C.Q. Hoang, et. al. // BMC Infect Dis. — 2014. 14. — p. 341.

11. Xie, L. Spatial-temporal heterogeneity and meteorological factors of hand-foot-and-mouth disease in Xinjiang, China from 2008 to 2016 / L. Xie, R. Huang, H. Wang et al. // PLoS One. — 2021. — Vol. 16. — № 8. — e0255222.

12. GSO. Vietnam Statistical Yearbook. — 2023.

#### Авторский коллектив:

Хоанг Ван Тхан — адъюнкт кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; врач в Военно-медицинской академии Вьетнама; тел.: +7-911-953-76-45, e-mail: hoangthan.hvqy@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 Вьетнама, к.м.н.; тел.: +8-490-404-02-25, e-mail: hathetan@gmail.com

Зобова Анна Андреевна — студент Института машиностроения, материалов и транспорта Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; тел.: +7-996-780-28-79, e-mail: zobova.2019@mail.ru



## ANALYSIS OF THE APPLICATION OF «MY THERAPY APPLICATION» TO THE COMPLIANCE OF DRINKING (ARV) IN HIV/AIDS PEOPLE IN KOMPEDA, SURABAYA

Devy Vatma Rositasari, Erika Martining Wardani, Riska Rohmawati, Nur Hidaayah  
Nahdlatul Ulama University in Surabaya, Indonesia

**Анализ применения приложения «Моя терапия» для улучшения приверженности АРВ людей с ВИЧ/СПИДом в Компедэ, Сурабая**

Деви Ватма Роситасари, Эрика Мартининг Вардани, Риска Рохмавати, Нур Хидаяа  
Университет Нахдлатул Улама в Сурабае, Индонезия

### Abstract

HIV/AIDS sufferers are required to take antiretrovirals (ARVs), on time and with discipline, but many sufferers will forget to take their medication. In overcoming this problem by providing the my therapy application. The aim of this study was to analyze the effect of applying the my therapy application on adherence to taking ARV medication in HIV/AIDS people at Kompeda Surabaya.

The research design used the Pre-Experiment, with the one group pre-test and post-test design approaches. The study population consisted of 74 people with a sample size of 62 respondents using probability sampling technique. The variables of this study are the application of digital my therapy and adherence to taking ARV medication. Data analysis used the Wilcoxon Signed Rank Test.

The results of this study were obtained after being given the application of the my therapy application to people with HIV/AIDS with the results of the statistical wilcoxon test obtained a  $p$ -value of 0.000, it can be concluded that  $H_1$  is accepted meaning that there is an effect of the application of my therapy on adherence to taking ARV medication in people with HIV/AIDS at Kompeda Surabaya.

The conclusion in this study was that before the intervention was given, most patients did not adhere to taking medication. Therefore, it is hoped that HIV/AIDS patients can maintain adherence to taking ARV medication, so that it can inhibit the growth of the HIV/AIDS virus. It is hoped that Komeda Surabaya will be able to overcome the importance of special treatment with education for adherence to taking ARV medication for people with HIV/AIDS at Kompeda Surabaya.

**Key words:** My Therapy Application, Adherence to Taking ARV Medication.

### Introduction

HIV is a health problem that threatens Indonesia and even other countries. HIV (Human Immunodeficiency Virus) is a virus that attacks the human im-

### Резюме

Большим ВИЧ/СПИД необходимо своевременно и дисциплинированно принимать антиретровирусные препараты, но многие больные забывают про прием лекарств. Чтобы преодолеть эту проблему, пациентам предоставлялось приложение «Моя терапия».

Цель: проанализировать влияние приложения «Моя терапия» на приверженность к приему антиретровирусных препаратов у людей с ВИЧ/СПИД в Компедэ, Сурабая.

Дизайн исследования включал до- и послетестовое исследование одной группы пациентов. Исследуемая популяция состояла из 74 человек, размер выборки составил 62 респондента, отобранных с использованием метода вероятностной выборки. В исследовании оценивалось применение приложения «Моя терапия» и соблюдение режима приема антиретровирусных препаратов. Для статистического анализа данных использовался ранговый тест Вилоксона.

Результаты: были получены после применения приложения «Моя терапия» у людей, живущих с ВИЧ/СПИД, при этом достоверность статистического теста Вилоксона составила  $p=0,000$ , что позволяет сделать вывод об эффективном влиянии приложения «Моя терапия» на приверженность к приему антиретровирусных препаратов у людей с ВИЧ/СПИД в Компедэ, Сурабая.

Выводы: до вмешательства большинство пациентов не придерживались режима приема лекарств. Приложение «Моя терапия» позволяет пациентам с ВИЧ/СПИД контролировать своевременный прием антиретровирусных препаратов для успешного подавления репликации ВИЧ. Надеемся, что в Компедэ, Сурабая будет решена проблема приверженности антиретровирусной терапии с помощью обучения и использования приложения «Моя терапия».

**Ключевые слова:** приложение «Моя терапия», приверженность приему АРВ-препаратов.

mune system and then causes AIDS. AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome) is a collection of disease symptoms caused by the HIV virus (Takaingan et al., 2016). HIV/AIDS sufferers need treatment with

Antiretroviral (ARV) which must be consumed for life, on time and discipline, but sufferers sometimes forget to take it. Patients who do not adhere to taking medication, the virus can develop rapidly and the immune system in the body can weaken (Tae et al., 2019). There are still many patients who are not taking ARV drugs regularly. HIV/AIDS patients need a Medication Supervisor (PMO) because the role of PMO is so important for HIV/AIDS patients regarding the success of ARV treatment. Medication Supervisor (PMO) is someone who is entrusted with supervising and monitoring sufferers with the conditions given. Because the presence of PMO is expected to increase patient compliance to take medication regularly according to the recommendations given (Harahap et al., 2016). Based on data obtained from Kompeda, only 61 out of 275 HIV sufferers took ARV drugs regularly.

According to the World Health Organization (WHO) there were 12.9 million people receiving ARV treatment worldwide by the end of 2013. Then at the end of 2014 as many as 14.9 million people were receiving ARV treatment and WHO predicts that by 2015, as many as 15 million people will receive ARV treatment (WHO, 2014).

The incidence rate according to data from the World Health Organization data on people infected with HIV/AIDS around the world is 44 million (WHO, 2022). Then from the data (Ministry of Health, 2022) it was found that the number of PLHIV in the period January – March 2022 was 10,525 people out of 941,973 people who were tested for HIV, and as many as 8,784 people who received ARV treatment spread across various provinces. Then in 2022 there will be 137,960 cases of HIV/AIDS in East Java (RI Ministry of Health, 2022). According to data presented by the Surabaya City Health Office in 2019 there were 1,009 cases of HIV and there were 334 cases of AIDS (DINKES, 2019). In KOMPEDA itself, there have been 275 HIV positive cases and more than 20 respondents who did not comply with taking their medication.

According to Eddie (2020), explained that there are 9 factors that can affect patient adherence in drug use. Socio-demographic factors, socio-economic, patient characteristics, psycho-social, drug characteristics, disease characteristics, facilities and health workers characteristics, communication, and social capital. Most often what causes patient non-compliance in taking medication is forgetting when it's time to take medication and it's past the appointed hour. The impact of patient non-compliance in taking ARV drugs can affect the CD4 in the body. If CD4 decreases to 200 cells/ml the immune system cannot work optimally (Triani Banna, 2019).

The digital my therapy application is a reminder application for drug consumption in the form of an automatic reminder alarm (Alfian & Wardati, 2016). Services in the form of this application can be owned by companions/sufferers so that they can monitor or

monitor the level of adherence to taking medication for HIV/AIDS patients.

### Research methods

This research uses Pre-Experimental research, namely the research design with a one-group pre-test and post-test design approach. This study had 74 respondents who were not compliant in taking medication.

This research uses probability sampling technique. The number obtained in this study was 62 respondents. The criteria for respondents were HIV/AIDS sufferers who carried out examinations at the XXX Surabaya NGO. The instrument used to measure adherence to medication is the Morisky Medication Adherence Scale. Based on the data normality test with Shapiro-Wilk, a p-value of 0.000 (<0.005) is obtained, the data is not normally distributed. The data is transformed and the data p-value is 0.000 (<0.005). Because the data is still not normally distributed, the data analysis uses an alternative test, namely the Wilcoxon test. This research was declared ethically feasible by the Health Research Ethics Commission at Nahdlatul Ulama University in Surabaya with a decision letter no. 0143/EC/KEPK/UNUSA/2023.

### Research result

#### General data

This general data shows the results of the frequency distribution of respondents who were studied in patients at Kompeda Surabaya.

Table 1

Frequency Distribution of Respondent Characteristic Data

Characteristics	Frequency	Percentage(%)
<i>Age</i>		
18 – 25 years	7	11,3
26 – 35 years	21	33,9
36 – 45 years	18	29,0
46 – 55 years	16	25,8
Total	62	100,0
<i>Gender</i>		
Man	27	38,0
Woman	35	49,3
Total	62	100,0
<i>Education</i>		
Base	34	54,8
Intermediate	17	27,4
Tall	11	17,7
Total	63	100,0
<i>Work</i>		
Doesn't work	2	2,8
Private	21	29,6
Trader	16	22,5
Other	23	32,4
Total	62	100,0

Source: Primary Data, 2023



Based on table 1 data, it shows that as many as 62 respondents, almost half (33.9%) are aged around 26-35 years. That of the 62 respondents, almost half (49.3%) were female. that out of 62 respondents most (54.8%) had basic education (elementary and junior high). shows that of the 62 respondents almost half (32.4%) work in other fields.

*Custom Data*

**Characteristics of Respondents Compliance with pre-intervention ARV medication Application of my therapy on HIV/AIDS in Xxx Surabaya**

Obedience	Frequency	Percentage (%)
Low	0	0
Currently	41	66.1
Tall	21	33.9
Total	62	100.0

Source: Primary Data, 2023

Based on table 2, it shows that almost all (66.1%) adherence to taking ARV medication before the intervention of giving the my therapy application has a moderate level of adherence.

**Characteristics Compliance with taking ARV medication after the intervention of giving the my therapy application to HIV/AIDS at Xxx Surabaya**

Obedience	Frequency	Percentage (%)
Low	0	0
Currently	0	0
Tall	62	100.0
Total	62	100.0

Source: Primary Data, 2023

Based on table 3, it shows that adherence to taking ARV medication after the intervention of giving the my therapy application, all (100%) of respondents have a high level of adherence.

Table 4

**Analysis of the Application of mytherapy on adherence to taking medication (ARV) in HIV/AIDS people in Xxx Surabaya**

Compliance with taking ARV drugs	Pre		Post	
	f	(%)	f	(%)
Low	0	0	0	0
Currently	41	66,1	0	0
Tall	21	33.9	62	100.0
Total	62	100.0	62	100.0
Means	2.34		3.00	
Median	2.00		3.00	
asyp. Sig	.000			

Source: Primary Data 2023

Based on table 4 above, it can be seen that there is an effect of the my therapy application. The results of the wilcoxon test for adherence to taking ARV medication obtained a p-value of 0.000 p-value less = 0.05, so it can be concluded that there is an influence from the application of my therapy application on adherence to taking ARV medication in HIV/AIDS people in Xxx Surabaya.

**Discussion**

*Compliance with taking medication before being given the my therapy application to people with HIV/AIDS*

Based on the research, almost all of the respondents (66.1%) had a moderate level of adherence to taking medication.

Patient compliance is the main factor determining the success of therapy. Good adherence in carrying out therapy can affect blood pressure and can gradually prevent complications. Patient non-compliance is a serious problem faced by health workers (Al Rashid et al., 2022). Compliance is the degree to which the patient follows clinical recommendations from the treating doctor to the extent that the patient's behavior is in accordance with the provisions given by health professionals. Compliance means using the drug exactly according to the rules, namely the right drug, the right time and the right way to treat HIV infection with drugs. ARVs do not kill the HIV virus, but can slow down the growth of the virus, the time for the growth of the virus is slowed down, so is HIV disease (Triani Banna, 2019). Compliance (adherence) to therapy is a condition where the patient adheres to his medication on the basis of his own awareness, not just because he obeys the doctor's orders. Compliance should always be monitored and evaluated regularly at every visit. ARV therapy failure is often caused by patient non-compliance in taking ARV drugs (Triani Banna, 2019).

According to research conducted by (Fatimatuz-zahro, Bagoes Widjanarko, Zahroh Shaluhiah, 2023) before being given the IMUT (Remember Taking Medication) ARV application, it was shown that out of 30 respondents some respondents were quite compliant in ARV treatment, namely 19 respondents (63.3%), 6 respondents (20%) were good at ARV treatment and 5 respondents (16.7) less in the treatment of respondents. In this study, the researchers argued that before being given the IMUT (Remember to Take Medication) ARV application, the average respondent was quite compliant in treatment. This is because HIV/AIDS patients have boredom and boredom with HIV/AIDS treatment, which causes non-adherence in treatment, with table 5.5 showing that most (66.1%) respondents almost all have a moderate level of adherence. The other factors that can affect non-compliance in

taking medication according to Green are influenced by internal factors (predisposing factors) including patient factors, condition factors, disease and therapy factors, while external factors (enabling factors and reinforcing factors) include health service system factors and socio-economic factors. Based on previous studies conducted in Depok and Bangladesh, it showed that age, gender, ethnicity, education, occupation, duration of the disease and beliefs were internal factors that had a dominant relationship with the level of patient adherence. (Pujasari et al., 2015) China, was caused by a novel betacoronavirus, the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Age is getting older, the memory will be reduced according to table 5.1, most of the respondents are aged 26-35 years. Then for gender also has an effect on non-adherence to taking medication, in accordance with the results of the study that almost half of the respondents were female. Whereas someone who has a low education will also affect non-adherence in taking medication which is in accordance with the results of the study that most have basic education (elementary and junior high school), and for work it also influences which is in line with the results of the research which almost all work in other fields.

#### *Compliance with taking medication after being given the my therapy application to people with HIV/AIDS*

Based on the research, it shows that the frequency distribution of the level of adherence to taking medication after being given the my therapy application to people with HIV/AIDS (100%) does not forget to take medication. Increasing the respondent's medication adherence can improve the patient's quality of life. ARV therapy is needed to help restore immunity so that it can reduce the possibility of OIs, improve quality of life, and reduce morbidity and mortality (Triani Banna, 2019). According to (Guo et al., 2018) cellular applications derived from cellular phones are very helpful in improving the quality of life for a person living with HIV/AIDS. The theory is supported in research (Nuraidah, 2019) said that the growing development of mobile application technology is driving innovation in psychosocial health research, behavior and interventions as part of a broader "mHealth" agenda. According to research conducted by (Hardani et al., 2023) In today's era, technology is very advanced so that people can easily obtain information related to HIV/AIDS via the internet.

Based on the research results and theory, the researchers argue that after being given the application of the my therapy application the adherence to taking ARV medication in HIV/AIDS patients has increased. This increased adherence to taking medication is due to the features in the application where if it is scheduled to take medication a notification will appear.

#### *Analysis of the application of the my therapy application on medication adherence (ARV) among HIV/AIDS people in Xxx Surabaya*

Based on the results, the researchers showed that of the 62 respondents before the intervention regarding the application of the my therapy application, almost all (66.1%) had a moderate level of adherence to taking medication and after the intervention was carried out the application of the my therapy application, all (100%) of the respondents had a high level of adherence to taking medication.

After being tested statistically using the Wilcoxon test, the results obtained were a p-value of 0.000, a p-value lacking  $\alpha = 0.05$ , it can be concluded that H-rejected and H-accepted, which means that there is an effect of the application of the my therapy application on adherence to taking ARV medication in HIV/AIDS people in Xxx Surabaya. This is in line with research (Galistiani & Mulyaningsih, 2013) There are many factors that can affect adherence to taking medication in HIV/AIDS patients, for example side effects, difficulty in getting medication, high prices for drugs, forgetting to take medication or being too busy, fear of their status being revealed, not understanding treatment, depression/despair, and distrust of drugs. Patient adherence to ARV therapy includes maximizing and long-lasting suppression of viral replication, reducing damage to CD4 cells, preventing viral resistance, reinforcing immunity, and slowing disease progression. The results of patient adherence to the use of ARV drugs was 77.0% and the factors that influenced patient adherence were gender, level of education, treatment for HIV and other infections, ability to consume ARVs and types of ARV drugs (Hidayati et al., 2018).

#### **Closing**

1. HIV/AIDS patients before being given the my therapy application intervention, almost all of them had a moderate level of adherence (66.1%).
2. All HIV/AIDS patients after being given the my therapy application intervention had a high level of adherence (100%).
3. There is an effect of the application of the my therapy application on adherence to taking ARV medication in HIV/AIDS people in Xxx Surabaya.

#### **Statements of contracting interest**

There are no potential conflicts to declare

#### **Funding**

There isn't any.

#### **Confession**

The authors would like to thank all participants for the time and effort dedicated to this research.

### The author's contribution

All authors contributed equally to the research conceptualization, methodology, article search, data analysis, writing, and editing of the manuscript. All authors approved the final version of the article.

### References

- Agustina, D. (2017). Social Commerce Features in E-Commerce Websites in Indonesia. *Mulawarman Informatics: Scientific Journal of Computer Science*, 12(1), 25. <https://doi.org/10.30872/jim.v12i1.219>
- Al Rasyid, NHS, Febriani, N., Nurdin, OFT, Putri, SA, Dewi, SC, & Paramita, S. (2022). At the lempake health center Samarinda Hawassa Referral Hospital in Hawassa City. *Mulawarman Journal of Medicine*, 9(September), 55–63.
- Alfian, R., & Wardati, Z. (2016). Comparison of the Effect of Using Short Message Reminder Services and Digital Pillbox Reminder Applications on Compliance with Taking Medication for Hypertension Patients at RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. *Journal of Pharmascience*, 3(1), 75–82.
- Aotama, FF, & Mandome, AA (2020). Health Communication Strategy for Patient Compliance in the Medical Rehabilitation Installation of Rsup Prof. Kandou Manado. *Communicology: Journal of Development of Communication and Social Sciences*, 4(2), 196. <https://doi.org/10.30829/komunikologi.v4i2.8406>
- Department of Health. (2019). Surabaya City Office Health Profile. <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>
- Dwi Putri Romadhoni, Febrina Mahmudah, AMR (2018). The influence of arv treatment on the increase of limfocites in HIV-AIDS patients at Abdul Wahab Sjahranie Samarinda HOSPITAL. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 119(4), 361–416.
- Edi, IGMS (2020). Factors Affecting Patient Adherence to Treatment. *Medicamento Scientific Journal*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v1i1.719>
- Fatimatuzzahro, Bagoes Widjanarko, Zahroh Shaluhiah, UD (2023). Application Development Model "Remember to Take ARV Medications" Based on Android as a Reminder to Take Medication for PLHIV. *Silampari Journal of Nursing*, 6(January-June), 1479–1491.
- Fauziah, AN, Amir, M., & Yusuf, M. (2019). Contribution of Non-Governmental Organizations in Handling HIV-AIDS in Kendari City: Study of Southeast Sulawesi HIV-AIDS Advocacy Organizations. *NeoRepublica : Journal of Governance*, 1(1), 58. <https://doi.org/10.52423/neores.v1i1.9699>
- F rthauer, J., Flamm, M., & S nrichsen, A. (2013). Patient and physician related factors of adherence to evidence based guidelines in diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease and prevention: A cross sectional study. *BMC Family Practice*, 14(April). <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-47>
- Gusdian, GF, & Mulyaningsih, L. (2013). Antiretroviral treatment compliance in HIV/AIDS patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Pharmaceutical Media: Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(2), 94–103. <https://doi.org/10.12928/mf.v10i2.1176>
- Guo, Y., Xu, Z., Qiao, J., Hong, YES, Zhang, H., Zeng, C., Cai, W., Li, L., & Liu, C. (2018). Development and feasibility testing of an mhealth (Text message and wechat) intervention to improve the medication adherence and quality of life of people living with hiv in china: Pilot randomized controlled trial. *JMIR MHealth and UHealth*, 6(9). <https://doi.org/10.2196/10274>
- Harahap, Z., Arguni, E., & Rahayujati, TB (2016). Determinants of nonadherence to antiretroviral therapy in adults with HIV/AIDS. *Community Medicine News*, 32(6), 195. <https://doi.org/10.22146/bkm.9825>
- Hardani, R., Rumi, A., Kusumawati, A., Putri, A., & Ambianti, N. (2023). Analysis of Factors Affecting Adherence to Anti-retroviral Treatment in HIV/AIDS Patients. *Journal of Pharmascience*, 10(1), 175. <https://doi.org/10.20527/jps.v10i1.14610>
- Hidayati, NR, Setyaningsih, I., & Pandanwangi, S. (2018). The level of adherence of HIV/AIDS patients to the use of anti-retroviral drugs (ARV) at Gunung Jati Hospital, Cirebon. *Scientific Journal of Pharmacy*, 14(2), 58–66. <https://doi.org/10.20885/jif.vol14.iss2.art1>
- Kensanovanto, A., & Perwitasari, DA (2022). Level of adherence and success of therapy in people with HIV/AIDS. 2(2), 31–35.
- KEPPN of the Ministry of Health of the Republic of Indonesia. (2017). National Health Research and Development Ethical Guidelines and Standards.
- Health, K. (2017). HIV AIDS Control Program and PIMS First Level Health Facilities.
- Health, K. (2022). executive report on the development of HIV AIDS and sexually transmitted infection diseases (pims).
- Lachaine, J., Yen, L., Beauchemin, C., & Hodgkins, P. (2013). Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: Analyzes with the RAMQ database. *BMC Gastroenterology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-23>
- Latifah, OD, Zainuddin, M., & Mulyana, N. (2017). 48 The role of accompanying for people with HIV/AIDS (PLWHA). procedure of ks: research & PKM, 2.
- Mardianto, R. (2021). Medication Reminder Application in Sumber Suko Village, Wagir District, Malang Regency. *Journal of ABM Serving*, 8(2), 33. <https://doi.org/10.31966/jam.v8i2.951>
- Nuraidah, N. (2019). Literature Review: The Effectiveness of SMS Reminder and WeChat in Increasing Compliance with Taking ARV Medication in People with HIV/AIDS. *The Indonesian Journal of Infectious Diseases*, 5(1), 1. <https://doi.org/10.32667/ijid.v5i1.58>
- Nursalam. (2015). *Nursing Science Research Methodology: Practical Approach*.
- Nursalam. (2020). *Nursing Research Methodology: A Practical Approach* (Vol. 4, Issue 1).
- Pamela, DDA, & Nurmala, I. (2021). Health Policy Strategy and HIV/AIDS Prevention Efforts in Female Sex Workers (WPS): Literature Review. *VISIQUES: Journal of Public Health*, 20(2). <https://doi.org/10.33633/visiques.v20i2.4939>
- Peltzer, K., & Pengpid, S. (2013). Socioeconomic factors in adherence to HIV therapy in low- and middle-income countries. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 31(2), 150–170. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v31i2.16379>
- Pujasari, A., Setyawan, H., & Udiyono. (2015). Internal Factors of Non-Adherence to Hypertension Treatment at the Kedungmundu Health Center in Semarang City. *Journal of Public Health*, 3(3), 99–108. <http://www.tjybjb.ac.cn/CN/article/downloadArticleFile.do?attachType=PDF&id=9987>
- Rinda, AC, & Mustaqimah, M. (2019). Analysis of Types and Causes of Medication Incompatibility in National Health Insurance (JKN) Patients with Hypertension. *Journal of Pharmascience*, 5(2), 117–125. <https://doi.org/10.20527/jps.v5i2.5793>
- Syawaludin, M. (2020). Feature Analysis and GUI for a Medication Monitoring System for PLHIV.
- Tae, F., Riwoerohi, EDF, & Berek, PAL (2019). Description of Compliance with Taking Antiretroviral Medication (Arv) in People with HIV Aids at the Wedomu Health Center, Belu Regency, East Nusa Tenggara. *Journal of Friends of Nursing*, 1(02), 61–69. <https://doi.org/10.32938/jsk.v1i02.253>

32. Takainginan, C., Pesak, E., & Sumenge, D. (2016). The Effect of Health Promotion About HIV/AIDS on Adolescent Knowledge Levels. *Midwife Scientific Journal*, 4(1), 91557.

33. Triani Banna, DP (2019). The relationship between self-efficacy with compliance with antiretroviral drug (ARV) in HIV-AIDS patients at Puskesmas city of Sorong. 10(2), 71 – 76.

34. World Health Organization. (2022). Global HIV Programme. HIV key facts. World Health Organization, July, HIV

data and statistics. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv-programme> <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/prevention/pre-exposure-prophylaxis>

35. Wulandari, KA (2018). Biopsychosocial Profile and Compliance of Hypertension Patients at Rangkah Health Center, Surabaya. *Calypra: University of Surabaya Student Scientific Journal*, 5(1), 758 – 767.

---

*Team of authors:*

*Devy Vatma Rositasari* – Student of Bachelor of Nursing Study Program, Faculty of Nursing and Midwifery Nahdlatul Ulama University in Surabaya, Indonesia, E-mail: devyvatma053.ns19@student.ac.id

*Erika Martining Wardani* – Bachelor of Nursing Study Program, Faculty of Nursing and Midwifery Nahdlatul Ulama University in Surabaya, Indonesia, E-mail: erika@unusa.ac.id

*Riska Rohmawati* – Bachelor of Nursing Study Program, Faculty of Nursing and Midwifery Nahdlatul Ulama University in Surabaya, Indonesia, E-mail: riskarohmawati@unusa.ac.id

*Nur Hidayah* – Bachelor of Nursing Study Program, Faculty of Nursing and Midwifery Nahdlatul Ulama University in Surabaya, Indonesia, E-mail: nurhidayah@unusa.ac.id

---

*Авторский коллектив:*

*Девы Ватма Роситасари* – студентка программы бакалавриата по сестринскому делу факультета сестринского дела и акушерства Университета Нахдлатул Улама в Сурабае, Индонезия, e-mail: devyvatma053.ns19@student.ac.id

*Эрика Мартининг Вардани* – бакалавр программы обучения сестринскому делу факультета сестринского дела и акушерства Университета Нахдлатул Улама в Сурабае, Индонезия, e-mail: erika@unusa.ac.id

*Риска Рохмавати* – бакалавр программы обучения сестринскому делу факультета сестринского дела и акушерства Университета Нахдлатул Улама в Сурабае, Индонезия, e-mail: Riskarohmawati@unusa.ac.id

*Нур Хидаяа* – бакалавр программы обучения по сестринскому делу факультета сестринского дела и акушерства Университета Нахдлатул Улама в Сурабае, Индонезия, e-mail: nurhidayah@unusa.ac.id





## ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЁННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ – РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Н.В. Рымаренко, Ю.В. Вяльцева

*Органа Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия*

### Challenging problems of congenital Cytomegalovirus infection therapy: case study

N.V. Rymarenko, Y.V. Vyaltseva

Order Medal of Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

#### Резюме

Цитомегаловирусная инфекция является самой частой внутриутробной инфекцией и ведущей причиной нарушения развития нервной системы. В статье описаны клинические случаи из собственной практики, которые показывают ключевое значение раннего применения препаратов прямого противовирусного действия (ганцикловир, валацикловир) для лечения генерализованных манифестных форм врожденной цитомегаловирусной инфекции. В описанном нами 1 клиническом случае девочки, вероятно, инфицировалась в начале второго триместра беременности, с развитием классической триады тяжелой врожденной цитомегаловирусной инфекции (маленький вес для гестационного возраста, прямая гипербилирубинемия и петехиальная сыпь). Учитывая, что на сроке беременности 32 недели у плода были выявлены аномалии внутриутробного развития, характерные для цитомегаловирусной инфекции, при проведении полного алгоритма лабораторных исследований у матери лечение ганцикловиром ребенка могло быть начато уже с первых дней жизни. Во 2 клиническом случае описана врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция у ребенка с пороками развития внутренних органов и центральной нервной системы. Представленные нами клинические случаи врожденной цитомегаловирусной инфекции показывают ключевое значение применения ганцикловира для лечения генерализованных манифестных форм инфекции, при этом изолированное применение антицитомегаловирусного иммуноглобулина не останавливало прогрессирование болезни. Шанс на благоприятный исход заболевания значительно выше, если клинический диагноз устанавливается как можно раньше после рождения ребенка и этиотропная терапия проводится в полном объеме.

**Ключевые слова:** врожденная цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирус, дети, диагностика, лечение, ганцикловир.

#### Abstract

Cytomegalovirus infection is the most common congenital infection, causing development disorders of the fetus' nervous system. The article describes two clinical cases of congenital cytomegalovirus infection, which highlight the crucial importance of an early administration of direct antiviral drugs (ganciclovir, valganciclovir) for the generalized manifest forms of infection. The first clinical case study (a girl, most likely infected at the beginning of the second trimester of pregnancy) deals with the development of the classic triad of severe congenital CMV infection (small weight for gestational age, direct hyperbilirubinemia and petechial rash). Given that the intrauterine developmental anomalies specific for CMV were detected in the fetus on the 32nd week of pregnancy during her mother's comprehensive test examination, the treatment of the infant girl with ganciclovir could have started immediately after her birth. The second clinical case study describes a congenital generalized cytomegalovirus infection in a child with malformations of internal organs and the central nervous system. The described two clinical cases of congenital cytomegalovirus infection highlight the crucial importance of ganciclovir and point to the fact that the isolated use of hyperimmune immunoglobulin does not stop the progression of the disease. The chance of a favorable outcome of the disease is much higher if the clinical diagnosis is established as early as possible after the birth of the child and etiotropic therapy is fully administered.

**Key words:** congenital cytomegalovirus infection, cytomegalovirus, diagnostics, treatment, ganciclovir, nervous system development disorders.

## Введение

Более 140 лет прошло с момента открытия в 1881 г. немецким патологоанатомом Риббером цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) как самостоятельного заболевания, когда он обнаружил специфические цитомегалические клетки в ткани почек у мертворожденного плода [1]. Несмотря на обширный опыт, накопленный за время изучения цитомегаловирусной инфекции, по-прежнему происходит уточнение и дополнение алгоритмов лечения и диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции.

ЦМВ встречается повсеместно, не имеет сезонных изменений и является самой распространенной TORCH-инфекцией в развитых странах. ЦМВ поражает от 60% до 70% взрослых в промышленно развитых странах и почти 100% в странах с развивающейся экономикой. В Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50% до 80%. По данным мета-анализа 77 исследований из 36 стран, частота встречаемости врожденной ЦМВИ составила 0,67% [2, 3, 5].

Известно, что вертикальная трансмиссия вируса может осуществляться в 2 вариантах: при первичном заражении матери в неиммунном организме и при реактивации латентного вируса либо повторном инфицировании новым штаммом ЦМВ. Первичное инфицирование диагностируется у 2% беременных. Однако реактивация латентного вируса или повторное инфицирование новым штаммом ЦМВ наблюдается существенно чаще, чем первичное заражение, отвечая за 3/4 всех случаев врожденной ЦМВ-инфекции. Частота врожденной передачи ЦМВ достигает 50% у женщин, переносящих первичную ЦМВ во время беременности, и менее 2% у женщин с непервичной инфекцией. При этом вероятность передачи вируса плоду при первичном заражении матери возрастает по мере увеличения срока беременности (с 30% в 1 триместре до 72% в 3 триместре) [3, 5, 13]. Также на частоту трансмиссии плоду при первичном заражении беременной влияет наличие ДНК цитомегаловируса в крови и околоплодных водах [3,4].

У большинства младенцев (от 85% до 90%) врожденная ЦМВИ протекает бессимптомно или с минимальными проявлениями, однако в 10–15% случаев развиваются генерализованные формы [1, 3, 6]. В менее чем 5% случаев развивается тяжелая ЦМВИ с классической триадой, проявляющейся следующими признаками: маленький для гестационного возраста, прямая гипербилирубинемия и петехиальная сыпь по типу «черничного кекса» [1]. При развитии клинически манифестных форм у 20–60% детей формируются тяжелые и средне-тяжелые необратимые последствия, такие как нарушения слуха, эпилепсия, задержка умственно-

го, психомоторного и речевого развития, атрофия зрительного нерва [6, 9, 10].

Основные мероприятия по профилактике врожденной ЦМВИ направлены на снижение первичного и повторного заражения беременной женщины и предупреждение вертикальной трансмиссии во время беременности [5,9,12].

Согласно Консенсусу 2017, обследование на анти-ЦМВ IgG, IgM и IgA должно быть предложено беременной женщине при наличии гриппоподобных симптомов (как правило, лихорадка, астения и головная боль), не связанных с какой-то конкретной инфекцией, или когда результаты визуализации (УЗИ или МРТ) подозрительны на врожденную инфекцию плода (уровень доказательности 3). Для ЦМВ-серонегативных беременных женщин диагностика первичной ЦМВИ должна включать обнаружение анти-ЦМВ IgG в сыворотке (уровень доказательности 2b). Когда иммунный статус до беременности неизвестен, диагноз первичной ЦМВИ матери должен основываться на обнаружении анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью (уровень доказательности 2b) [2, 6, 10, 11].

В этом случае, по мнению исследователей, врачи должны начать раннее противовирусное лечение новорожденного и таким образом улучшить неврологический прогноз врожденной ЦМВИ [11–13].

В качестве медикаментозной терапии при острой или реактивации активной ЦМВИ во время беременности в РФ рекомендуется использование специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина. Антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения назначается по 1 мл/кг/сут внутривенно 3 введения с интервалом в 2 недели [11,12].

В апреле 2023 г. опубликованы данные мета-анализа 8 исследований (620 женщин), в которых анализировали безопасность и эффективность пренатальной терапии валацикловиrom у беременных с ЦМВИ у матери. По данным мета-анализа беременные, которым был назначен валацикловир, имели значительно более низкий риск реализации врожденной ЦМВ-инфекции по сравнению с женщинами, не получавшими валацикловир (3 исследования; 325 плодов; объединенное отношение шансов (ОШ) 0,37 (95% ДИ, 0,21–0,64); I<sup>2</sup> = 0 %; P < 0,001) [13].

Также изучалось потенциальное влияние антенатального противовирусного лечения на улучшение последствий у плодов, инфицированных ЦМВ. Открытое исследование применения валацикловира у беременных с подтвержденным инфицированием плода ЦМВ и легкой симптоматикой показало, что у большей доли младенцев после родов выявлялась бессимптомная инфекция (82%)

по сравнению с показателями младенцев от женщин, не получавших валацикловир (43%) [16, 18, 21].

В качестве основного диагностического метода у новорожденных детей с подозрением на врожденную ЦМВИ является ПЦР-тестирование жидкостей организма в первые 3 недели жизни, в идеале — в течение 2 недель. Инфицированные младенцы выделяют большое количество вируса со слюной и мочой; следовательно, оба эти образца обладают высокой чувствительностью и специфичностью и являются золотым диагностическим стандартом. ПЦР крови имеет более низкую чувствительность и более полезен для мониторинга активности заболевания [3, 4, 12, 15].

На сегодняшний день, согласно отечественным клиническим рекомендациям 2023 г., лечение врожденной ЦМВИ осуществляется противовирусными препаратами, которые до настоящего времени в РФ относятся к группе «off-label» — ганцикловир, валганцикловир. Данные препараты имеют серьезные побочные действия и, кроме того, в эксперименте был выявлен их канцерогенный эффект и токсическое воздействие на гонады. Кроме того, ганцикловир имеет противопоказание в детском возрасте до 12 лет. В связи с высокой токсичностью данные препараты применяются по жизненным показаниям при тяжелом или средне-тяжелом течении ЦМВИ после получения информированного согласия родителей, по решению врачебной комиссии. Имеются публикации, где авторы представляют клинические случаи и когорты с описанием сочетанного применения противовирусного препарата и иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у детей с врожденной ЦМВИ [3, 9]. Старт противовирусной терапии проводится по возможности в максимально короткие сроки после постановки диагноза.

Ганцикловир назначается в разовой дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки путем внутривенной инфузии (длительность применения желательна не более 21 дня) с последующим переходом на валганцикловир в разовой дозе 16 мг/кг 2 раза в сутки перорально. Валацикловир является препаратом выбора как менее токсичный препарат, и при отсутствии толерантности к энтеральному питанию лечение рекомендуется начинать с валганцикловира, либо переход на прием валганцикловира должен быть осуществлен в максимально короткие сроки. Рекомендованный курс терапии — 6 месяцев [3, 10, 16].

Реальная практика нередко показывает сомнения и нерешительность врачей при назначении ганцикловира для лечения детей с врожденной ЦМВИ, учитывая возможные побочные действия препарата. Часто лечение ганцикловиром откладывается даже при генерализованной форме инфекции, и терапия начинается с антицитомегало-

вирусного иммуноглобулина, с последующим присоединением ганцикловира при появлении отрицательной динамики заболевания. Данная тактика может значительно ухудшить и без того серьезный прогноз. Ниже мы приводим 2 клинических случая болезни, отражающих указанную проблему.

### Клинический случай 1

Девочка 22 дней поступила в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ) из перинатального центра в тяжёлом состоянии за счет неврологической симптоматики, гипербилирубинемии, кожного геморрагического синдрома, тромбоцитопении.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-й беременности, которая протекала на фоне хронического пиелонефрита, хронического цистита, полиноза. В первом триместре беременность протекала с токсикозом, отмечался эпизод *Herpes labialis*. При обследовании на сроке 32 недели по данным УЗИ у плода была диагностирована задержка внутриутробного развития, вентрикуломегалия, кардиомегалия, гепатоспленомегалия. При серологическом обследовании у беременной выявлены высокие титры антител класса IgG к ЦМВ — 289,4 МЕ/мл (референсный интервал 0,5-1) и ВПГ (4,3 МЕ/мл (референсный интервал < 1,1). Специфическая профилактика и лечение данных инфекций во время беременности не проводились. Родоразрешение в сроке 38 недель было произведено путем кесарева сечения в связи с ножным предлежанием, при этом установлен малый размер плода для срока гестации: масса тела ребенка — 1794 г, длина — 42 см, окружность головы — 31 см, окружность груди — 29 см. По шкале Апгар оценка 7–8 баллов за счет дыхательных нарушений, кожного геморрагического синдрома, гепатолиенального синдрома и тромбоцитопении. После рождения 9 суток ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии и 14 суток в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей. При серологическом обследовании ребенка методом ИФА выявлены антитела класса IgM и IgG к ЦМВ, маркеры простого герпеса, токсоплазмоза и гепатитов не обнаружены. Кроме того, получен положительный результат ДНК ЦМВ при исследовании крови ребенка методом ПЦР. По данным нейросонографии зарегистрировано увеличение боковых желудочков легкой степени.

На момент перевода в РДКБ отмечалась положительная динамика: полностью переведена на энтеральное питание, появился сосательный рефлекс, отмечалась регрессия дыхательных расстройств и желтушности кожных покровов, стабилизировалась гемодинамика, вырос объем активных движений, появился окрашенный стул.

При объективном осмотре в РДКБ состояние ребенка расценено как тяжелое. Девочка находилась на искусственном вскармливании, сосала вяло, малопродуктивно, докармливалась через рожок.

*Неврологический статус:* сознание ясное, двигательная активность значительно снижена, голова гидроцефальная — выражены лобные и теменные бугры, усилена венозная сеть. Большой родничок нормотоничен 2,5 на 2,5 см, расхождение по швам черепа, малый родничок — открыт. Глазные щели D=S, зрачки D=S, язык по средней линии. Отмечался тремор конечностей, мышечная дистония: мышечный тонус снижен с гипертонусом в проксимальных отделах конечностей. Сухожильные и брюшные рефлексы торпидные, рефлексы новорожденных быстро истощаются: орального автоматизма, хватательный, рефлексы Бабкина и Моро — положительные, рефлексы опоры и шаговый — отсутствуют, Бабинского D=S, Персеса и Галанта — угнетены.

Кожные покровы субиктеричны с зеленоватым оттенком, периоральный цианоз, геморрагическая сыпь на лице и туловище, присутствуют свежие элементы. Отеков нет. Тургор и эластичность кожи снижены, расширена венозная сеть на животе, пупочный остаток — сухой. При аускультации легких дыхание ослаблено, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, систолический шум по левому краю грудины. Живот увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный, окружность живота 34 см, край печени пальпируется на 3 см ниже реберной дуги, край селезенки — на 3,5 см. Стул светло-желтый, кашицеобразный. Моча желтая, СПМ 3,1 мл/кг/ч.

*Результаты лабораторного обследования.* Анализ крови (при поступлении в стационар): Эр.  $3,47 \times 10^{12}/л$  (норма 3,3–5,3); Hb 92 г/л (норма 107–171); Тромб.  $31 \times 10^9/л$  (норма 150–400); Лейк.  $8,0 \times 10^9/л$  (норма 8–12); лейкоцитарная формула: палочкоядерные — 11%, сегментоядерные — 11% (гранулоциты норма 17–50), эозинофилы — 4%, лимфоциты — 69% (норма 45–70), моноциты — 5% (средние клетки норма 5–16); СОЭ 24 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 147,6 мкмоль/л (норма < 171), прямой — 125,5 мкмоль/л, непрямой — 22 мкмоль/л, АЛТ — 102 ед/л (норма < 32), АСТ — 181,3 ед/л (норма < 31), ЩФ — 321 Ед/л (норма 48–406), ГГТ — 215 Ед/л (норма 10–66), общий холестерин 5,79 ммоль/л (1,84–4,54), СРБ — 49 мг/л (норма < 6). Общий IgG — 18,905 г/л (норма 2,7–8,0). Анализ мочи и копрограмма — без отклонений от нормы.

Исследование маркеров внутриутробных инфекций: ПЦР ДНК ЦМВ — кровь, моча, буккальный соскоб, слюна — положительный результат во всех образцах; ИФА ЦМВ IgG — обнаружено, ИФА ЦМВ

IgM — не обнаружено. Исследования на ВПГ1/2, гепатит В и С, Тохо, ВИЧ, сифилис — не обнаружено.

*Инструментальные методы исследования.* Рентгенография органов грудной полости (25-й день жизни): вентильные и гемодинамические изменения легких, кардио-торакальный индекс — 65%, сердце расширено в поперечнике, позиционно смещено влево. Доплерэхокардиография с цветным доплеровским картированием (30-й день жизни): сердце сформировано и расположено правильно, магистральные сосуды отходят типично. Межпредсердное сообщение. УЗИ печени (23-й день жизни): печень увеличена (+2 см), паренхима однородная, уплотнена, контуры ровные. Сосудистый рисунок сохранен, желчные ходы не расширены. Желчный пузырь сокращен. Селезенка — 4,5 см, контуры ровные, селезеночная вена не расширена, паренхима однородная, уплотнена. Лимфоузлы не увеличены. УЗИ почек (23-й день жизни) — без отклонений от нормы. Нейросонография (23-й день жизни): смещений срединных структур головного мозга нет, рисунок четкий, эхоплотность повышена. Передние рога справа — 4 мм, слева — 8 мм, 3 перетяжки; височные рога справа — 7 мм, слева — 10 мм; затылочные рога справа — 20 мм, слева — 25 мм; 3-й желудочек — 3,8 мм; 4-й желудочек — 4,23 мм. Сосудистые сплетения — деформированы, уплотнены; сосудистая пульсация — оживлена. МПЩ 6,47 мм. КТ головного мозга (23-й день жизни): КТ-признаки сосудистой энцефалопатии, киста прозрачной перегородки и полости Верги. Изменения в обоих полушариях мозга, характерные для кальцинатов.

На основании клинико-лабораторных исследований выставлен клинический диагноз: «P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция, манифестная генерализованная тяжелая форма, проявляющаяся гепатитом, вовлечением ЦНС в виде перенесенного энцефалита, гидроцефалии, синдрома двигательного-рефлекторных нарушений в виде снижения рефлексов спинального автоматизма и мышечной гипотонии, вторичной тромбоцитопенией, анемией (без гипохромии)». Сопутствующие заболевания: малый размер плода для срока гестации. Межпредсердное сообщение.

*Лечение.* Этиотропная терапия — иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный 1 мл/кг, внутривенное вливание 1 раз в 48 ч (5 вливаний). Антибактериальная терапия (внутривенное введение): цефоперазон сульбактам 70 мг 2 раза в день — 11 сут, с последующим курсом амикацина 15 мг/кг/сут — 5 сут. Заместительная терапия: тромбоконтрат (3 вливания). Стандартный комплекс патогенетической и симптоматической терапии.

На фоне проводимого лечения на 26-й день жизни девочки появилась отрицательная динамика за



счет интоксикационного синдрома — появление гипертермии до 38,4°C, вялости, снижения аппетита; нарастания неврологической симптоматики — гиперестезия, двигательная активность значительно снижена, асимметрия оскала при крике: угол рта опущен слева, сглаженность носогубной складки слева; появления свежих петехиальных элементов, увеличение размеров печени и селезенки. С диагностической целью проведена люмбальная пункция: цвет ксантохромный, белок — 0,59 г/л, глюкоза 2,0 ммоль/л, цитоз — 3 клетки (лимфоциты). При проведении ПЦР-исследования ликвора обнаружена ДНК ЦМВ. Кроме того, исследован пунктат костного мозга: мегакариоцитарный росток раздражен с признаками дисмегакариоцитопоза.

**Коррекция лечения.** Начата этиотропная терапия ганцикловиром 6 мг/кг 2 раза в сут., внутривенная инфузия — курс 21 сут. Продолжена терапия иммуноглобулином человека антицитомегаловирусным 1 мл/кг 1 раз в сутки через 48 ч (5 вливаний). Антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия продолжены.

После начала терапии ганцикловиром состояние девочки стабилизировалось. На 11-й день терапии ганцикловиром положительная динамика выражалась в стабилизации гемодинамики, значительном снижении интенсивности желтухи, увеличении показателей гемоглобина (до 103 г/л) и тромбоцитов (до  $88 \times 10^9$ /л) в анализе крови. Ребенок выписан на 66-й день жизни (и соответственно, 66-й день болезни) с улучшением. Неврологический статус — сохраняется легкая асимметрия лица, угол рта опущен слева, глазные щели одинаковые, фотореакция сохранена, носогубные складки D=S. Отмечается мышечная дистония с преобладанием гипотонии, сухожильные рефлексы живые, рефлексы новорожденных вызываются, но быстро истощаются, с ног — нестабильные. Сохраняется увеличение размеров печени (левой доли) и селезенки. Ребенку рекомендовано продолжить реабилитационную терапию валацикловиром.

## Клинический случай 2

Мальчик на 3-й день жизни поступил в Республиканскую детскую клиническую больницу из родильного дома в тяжёлом состоянии за счет неврологической симптоматики, кожного геморрагического синдрома, гипербилирубинемии, дыхательных нарушений (пневмонии).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-й беременности, которая протекала на фоне угрозы прерывания в 25 недель по причине развития анемии и кольпита (выделена ДНК *Gornorella vaginalis* и ДНК ЦМВ). Специфического лечения ЦМВ-инфекции матери во время бере-

менности не проводилось. Родоразрешение на сроке 37 недель произведено путем кесарева сечения в связи с дистрессом плода. Масса тела ребенка при рождении — 2550 г, длина тела — 48 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см, по шкале Апгар оценка 8–9 баллов. Через 5 ч после рождения наблюдалось ухудшение состояния ребенка за счет появления геморрагической сыпи, иктеричности кожи, снижения мышечного тонуса. Ребенку был выставлен диагноз: «Врожденная инфекция неуточненная (ЦМВ?): гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, гипербилирубинемия, пневмония; стигмы дизэмбриогенеза, трисомия по 18 паре? Ишемия мозга 1 степени, синдром возбуждения и ликворно-сосудистой дистензии, ВПС?». На фоне проводимой стандартной антибактериальной и патогенетической терапии состояние ребенка прогрессивно ухудшалось.

При объективном осмотре в РДКБ состояние ребенка расценено как тяжелое, находился на искусственном вскармливании, сосал вяло.

**Неврологический статус:** сознание ясное, крик модулирован слабо. Поза «лягушки». Нуждается в дополнительном обогреве. Менингеальных знаков нет. Голова асимметрична S>D, мезоцефалия. Большой родничок нормотоничен, 2,5×2,5 см. Выражен лицевой дизморфизм, окулоцефалический рефлекс сохранен, переходящее сходящееся косоглазие. Отмечаются судорожные эквиваленты в виде сокращения мышц диафрагмы, толчкообразные движения языка. Тонус мышц снижен, дистония с преобладанием гипертонуса сгибателей конечностей. Патологическая установка кистей: ластовидная кисть по типу «тюленьей лапки». Сухожильные и брюшные рефлексы снижены, торпидные. Рефлексы новорожденных вызываются симметрично: поисковый, хоботковый, сосательный — нестойкие, быстро истощаются, Бабкина и хватательный — положительные, рефлексы опоры и шаговый — угнетены, рефлекс Бабинского D=S, рефлексы Персеса и Галанта — угнетены. Выражены стигмы дизэмбриогенеза: короткая шея, готическое небо, дополнительная кожная складка на шее, переразогнутый 1 палец кистей, микрогнатия, дисморфичные ушные раковины низко посаженные, гипертелоризм сосков, характерное расположение пальцев кистей.

Кожные покровы иктеричные, периоральный цианоз. На лице, туловище и конечностях геморрагическая сыпь в виде петехий размером до 1 мм, умеренная общая пастозность. Отмечается втяжение гаррисоновой борозды, нижних межреберий, нижней трети грудины при дыхании. При аускультации дыхание проводится по всем полям, ослаблено в нижних отделах, крепитация на высоте вдоха. При перкуссии легких отмечается притупление звука в нижних отделах. SpO<sub>2</sub> — 94%. Тоны

сердца ритмичные, приглушенные, систолический шум во 2-м межреберье справа, ЧСС – 150 в мин. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика симметричная, край печени плотный, пальпируется на 1,5 см ниже реберной дуги, край селезенки на 2,5 см. Стул при осмотре – желтого цвета, с непереваженными комочками. Половые органы развиты по мужскому типу, правильно.

*Результаты лабораторного обследования.* Фенотип *D+C+c+E-e+K-k+c*. Анализ крови (при поступлении в стационар): Эр.  $5,35 \times 10^{12}/л$  (норма 3,9–5,5); Hgb 207 г/л (норма 134–198); Тромб.  $56 \times 10^9/л$  (норма 150–400); Лейк.  $15,5 \times 10^9/л$  (норма 9–15); лейкоцитарная формула (расчёт на 50 клеток) – палочкоядерные – 17%, сегментоядерные – 37% (гранулоциты норма 31–55), эозинофилы – 0%, лимфоциты – 40% (норма 15–35), моноциты – 6%; СОЭ 24 мм/ч. Коагулограмма: ПТИ – 30% (норма 90–105), фибриноген – 1,34 г/л (норма 2–4), МНО – 2,14 (норма 0,85–1,15), АЧТВ – 59,7 с (норма 29,5–42,2 с). Биохимический анализ крови: общий белок – 51,7 г/л (норма 46–68), билирубин общий 215,37 мкмоль/л (норма < 171), прямой – 158 мкмоль/л, глюкоза 3,3 ммоль/л (норма 4,1–5,9), АЛТ – 125,7 ед/л (норма < 42), АСТ – 237,6 ед/л (норма < 37), мочевины – 6,87 ммоль/л (норма 1,4–6,8), креатинин – 98,6 мкмоль/л (норма 20–75), СРБ – 62,9 мг/л (норма < 6), ЩФ – 311,6 ед/л (норма 75–316). Суммарные IgG – 20,110 г/л (норма 2,7–8,0), IgM – 0,295 г/л (норма 0,1–0,35). Анализ мочи – без отклонений от нормы.

Исследование маркеров внутриутробных инфекций: ПЦР ДНК ЦМВ – кровь, моча, буккальный соскоб, слюна – положительный результат во всех образцах; ИФА ЦМВ IgG – более 240 Ед/мл ( $N < 1,2$  Ед/мл), ИФА ЦМВ IgM – обнаружено; ИФА Тохо IgG, Тохо IgM – не обнаружено. Исследования на ВПГ1/2, гепатит В и С, ВИЧ, сифилис, краснуху – отрицательный результат.

*Инструментальные методы исследования.* Доплерэхокардиография с цветным доплеровским картированием (2-й день жизни): сердце сформировано и расположено правильно, магистральные сосуды отходят типично. Межпредсердное сообщение – открытое овальное окно. Нейросонография (3-й день жизни): смещений срединных структур головного мозга нет. Зрелость соответствует возрасту. Рисунки борозд, извилин – четкие. Полость прозрачной перегородки не определяется. Эхоплотность повышена перивентрикулярно. Боковые желудочки: передние рога: слева – 1,2 мм, справа – 6,2 мм. В переднем роге справа определяется гиперэхогенное образование размерами 11,0×5,8 мм, неправильной формы с нечеткими контурами. В каудоталамической борозде слева определяется округлое анэхогенное образо-

вание с четкими контурами, без признаков кровотока размерами 8,4×4,5 мм. Височные рога слева 5,03 мм, справа 8,5 мм, затылочные рога – слева 14,8 мм, справа 15,4 мм, 3-й желудочек – 2,74 мм, 4-й желудочек – 5,75 мм. Большая цистерна мозга 6,7 мм. Субарахноидальное пространство по конвексильной поверхности полушарий не расширено. Сосудистые сплетения бугристые, уплотненные, справа – деформированные. УЗИ ОБП (3-й день жизни): печень увеличена (+ 1,5 см), контуры ровные, паренхима не уплотнена, эхогенность несколько снижена, однородная. Сосудистый рисунок сохранен, стенки сосудов уплотнены. Селезенка увеличена (+ 2 см), топография не изменена, контуры ровные, четкие, паренхима не уплотнена, обычной эхогенности, однородная. Поджелудочная железа соответствует возрасту, контуры четкие ровные, паренхима обычной эхогенности, однородная. УЗИ почек (3-й день жизни): без отклонений от нормы. УЗИ надпочечников (3-й день жизни): размеры 9×11 мм, неоднородные по эхоструктуре с гипоэхогенными включениями. Рентгенография органов грудной полости (4-й день жизни): на фоне усиленного легочного рисунка в нижнемедиальном отделе справа определяется малоинтенсивная инфильтрация. Правосторонняя пневмония. КТ головного мозга и костей черепа (9-й день жизни): КТ-признаки выраженной энцефалопатии с признаками кистозной трансформации вещества больших полушарий. Субарахноидальное кровоотечение. Ретроцеребеллярная киста. Киста прозрачной перегородки. Несовершенный остеогенез.

После консультации специалистов (окулиста, невролога, гематолога, генетика, инфекциониста) на основании клинико-лабораторных исследований выставлен клинический диагноз: «P35.1 Врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция, манифестная форма: гепатит, правосторонняя очаговая пневмония, вторичная коагулопатия и вторичная тромбоцитопения, геморрагический синдром. ВЧК нетравматическое-субарахноидальное, внутрижелудочковое II степени. Анемия легкой степени. Гидроцефальный синдром, синдром двигательных-рефлекторных нарушений». Сопутствующие заболевания: межпредсердное сообщение (открытое овальное окно).

*Лечение.* Этиотропная терапия: иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный 1 мл/кг, внутривенное вливание 1 раз в 48 ч (3 вливания). Антибактериальная терапия (внутривенное введение): ампициллин/сульбактам – 9 сут, с последующим приёмом нефтазидим – 5 сут. Заместительная терапия: свежзамороженная плазма и тромбоконцентрат (по 3 вливания). Стандартный комплекс патогенетической и симптоматической терапии.

На фоне проводимой терапии отмечалась отрицательная динамика: продолжалась лихорадка до 38,7°C ежедневно, снизилась сатурация до 86%. На 8-й день жизни проведена коррекция лечения. Начата этиотропная терапия ганцикловиром 6 мг/кг 2 раза в сут, внутривенная инфузия курсом 21 день. Продолжена терапия иммуноглобулином человека антицитомегаловирусным 1 мл/кг 1 раз в сут через 48 ч (всего 5 вливаний). Антибактериальная, патогенетическая и симптоматическая терапия продолжены.

К 7-му дню терапии ганцикловиром отмечалась выраженная положительная клиническая динамика: нормализовалась температура тела, отмечался регресс элементов геморрагической сыпи, купировались дыхательные нарушения. В кислородотерапии не нуждается. Прибавка в весе составила 127 г за 5 дней. Показатели коагулограммы нормализовались, снизилась интенсивность желтухи. Ребенок выписан на 41-й день жизни с улучшением, прибавкой массы тела — 1330 г (масса тела на момент выписки 3880 г).

### Обсуждение

Описанные нами клинические случаи подтверждают результаты рандомизированных исследований, представленные в литературе [13, 16, 18], о том, что на сегодняшний день именно противовирусная терапия препаратами прямого действия (ганцикловир и валацикловир) является надежным и эффективным средством лечения пациентов с манифестными формами врожденной ЦМВИ. Откладывание начала терапии ганцикловиром в надежде на получение достаточного эффекта от изолированного применения антицитомегаловирусного иммуноглобулина в большинстве случаев не оправдывает ожиданий. Кроме того, манифестная форма ЦМВИ в 60 до 90% случаев протекает с развитием поражения центральной нервной системы [1,6], что при отсутствии своевременной специфической терапии ганцикловиром неуклонно повышает глубину когнитивного дефицита, который сохраняется в дальнейшей жизни ребенка, поскольку, в отличие от других поражений органов-мишеней, повреждение ЦНС обычно является необратимым [13]. В рандомизированных исследованиях, проведенных Kimberlin et al., при сравнении применения валцикловира 6-месячным и 6-недельным курсом слуховая функция улучшалась или оставалась нормальной через 12 месяцев (73% против 57%,  $P = 0,01$ ). Также отмечались лучшие показатели развития нервной системы по шкале Бэйли (Bailey-III) нейрокогнитивного развития младенцев и детей раннего возраста, по языковому компоненту ( $P = 0,004$ ) и по шкале рецептивного общения ( $P = 0,003$ ) [16].

Известно, что специфическая профилактика ЦМВИ у беременных является важнейшим компонентом предотвращения реализации инфекции. Уточнение и дополнение алгоритма диагностики маркеров ЦМВ у беременных и врожденной ЦМВИ у плода, а также оптимизация методов специфической профилактики ЦМВ у беременных и лечения новорожденных продолжает оставаться обсуждаемой проблемой. Согласно данным исследований, ДНК ЦМВ в крови выявляется лишь у 50% беременных с острой ЦМВИ. Частота выявления ДНК ЦМВ составляет 80–100% в первый месяц развития острой ЦМВИ, но существенно снижается через 30 дней от момента ее выявления. При этом присутствие ДНК ЦМВ в слюне беременной является лишь маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Наличие ДНК ЦМВ в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного обнаружение вируса в моче данный маркер не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВИ и требует дополнительных исследований. Прогностическая ценность изолированного обнаружения вируса в моче беременной для антенатальной ЦМВИ составляет не более 20–30%. Вероятность антенатального заражения плода возрастает при сочетании наличия ДНК ЦМВ в моче и анти-ЦМВ IgM в крови. Прямым доказательством заражения плода является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови. При выявлении у беременной лабораторных маркеров острой ЦМВИ (антител класса IgM, низкоавидных IgG антител, ДНК ЦМВ в крови или моче), согласно клиническим рекомендациям РФ, рекомендовано проведение амниоцентеза и исследование амниотической жидкости через 5–7 недель после постановки диагноза острой ЦМВИ у матери, но не ранее 16-й недели гестации. Данные сроки обусловлены необходимым временным интервалом между инфицированием ЦМВ плода, репликацией вируса в почках, его выделением с фетальной мочой и обнаружением в амниотической жидкости. Положительное прогностическое значение (вероятность выявления факта заражения плода) составляет 90–100%, отрицательная прогностическая ценность (специфичность) — 92–98%. Отсутствие ДНК ЦМВ в амниотической жидкости означает, что плод не инфицирован. Риск заражения ЦМВ и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ у ребенка связан с концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. При количестве ДНК ЦМВ <103 копий/мл в 83% случаях ребенок останется неинфицированным, при количестве ДНК ЦМВ 103 копий/мл и более в 100% случаях ребенок заражен. Уровень ДНК ЦМВ <105 копий/мл с вероятностью 92% свидетельствует об

отсутствии манифестации инфекции у плода и новорожденного. Концентрация ДНК ЦМВ в амниотической жидкости 105 копий/мл и более означает развитие у ребенка клинически выраженной ЦМВ-болезни. Исследование пуповиной крови на наличие ДНК ЦМВ и специфических IgM антител проводят с 20-й недели беременности. Специфичность выявления ДНК ЦМВ и IgM антител приближаются к 100%, чувствительность находится в пределах 41 – 85%. Чувствительность выявления IgM антител значительно уступает чувствительности выявлению ДНК ЦМВ [11].

В описанном нами 1 клиническом случае такие дополнительные и доступные в регионе методы диагностики беременной женщины, как определение анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью в крови матери и обнаружение с количественной оценкой вируса в амниотической жидкости с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, могли быть использованы для уточнения диагноза. При этом в качестве специфической профилактики мог быть использован антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения: назначается по 1 мл/кг/сут внутривенно 3 введения с интервалом в 2 недели [11].

Девочка, вероятно, инфицировалась в начале второго триместра беременности, при котором риск внутриутробной ЦМВ достигает 72% с развитием классической триады тяжелой врожденной ЦМВИ (маленький вес для гестационного возраста, прямая гипербилирубинемия и петехиальная сыпь), наблюдаемой менее чем у 5% детей с манифестными формами [1]. Учитывая, что на сроке беременности 32 недели у плода были выявлены аномалии внутриутробного развития, характерные для ЦМВИ, такие как ЗВУР, вентрикуломегалия, кардиомегалия, гепатоспленомегалия, при раннем проведении полного алгоритма лабораторных исследований (поиск ДНК ЦМВ методом ПЦР в слюне, мазках со слизистой оболочки ротоглотки, моче, периферической и пуповинной крови), начало лечения ганцикловиром могло быть начато уже на этапе перинатального центра, после уточнения диагноза.

Во втором клиническом случае описан пример врожденной цитомегаловирусной инфекции ребенка, родившегося от матери, инфицировавшейся в первом триместре. Предполагаемый риск вертикальной передачи в первом триместре беременности составляет 36 – 45%. Пороки развития внутренних органов составляют 39,4%, при том что аномалии развития внутренних органов чаще формируются при генерализованной форме инфекции. По литературным данным, пороки развития, наблюдаемые у нашего больного, формируются у 41,2% детей с врожденной ЦМВИ, при этом

из имеющихся пороков пороки НС встречаются в 52% случаев, гепатит – в 26,0 %, пневмонии отмечены у 48,8% детей, в том числе пороки сердца – у 13,4%, костно-хрящевой ткани – у 7,9%, геморрагические проявления – у 13,6%, кослапость – 0,8%, неправильный рост пальцев – у 0,8% [6,17].

### Заключение

Таким образом, представленные нами клинические случаи врожденной ЦМВИ показывает ключевое значение раннего применения ганцикловира для лечения генерализованных манифестных форм инфекции. Важным фактором в терапии данной патологии у детей является также назначение в комплексе терапии антицитомегаловирусного иммуноглобулина. Шанс на благоприятный исход заболевания (имеется в виду не только сохранение жизни ребенка, но и снижение риска инвалидизации) значительно выше, если клинический диагноз устанавливается как можно раньше после рождения ребенка и этиотропная терапия проводится в полном объеме.

### Благодарность

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в написании статьи сотрудникам Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя: заведующей отделением патологии новорожденных и недоношенных новорожденных М.Б. Русановой и лечащему врачу А.Ш. Ибрагимовой.

### Литература

1. Megan H. P., Mark R. S. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics*. 2022; 150(2): e2021055896. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055896>
2. Congenital Cytomegalovirus : A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management December 2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(12): 1205 – 1213.
3. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Клинические рекомендации 2023. – Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/260\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/260_2) Дата обращения 22.09.23
4. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: рекомендации ICCRG и аспекты менеджмента, находящиеся на этапе клинических испытаний. *Здоровье ребенка*. 2018;13(2):187 – 193.
5. Ssentongo P., Hehnly C.B.S., Birungi P. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(8): e2120736.
6. Davis N. L., King C. C., Kourtis A. P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res March*. – 2017. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1): 38.
7. Concetta Marsico, Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. PMID: 28416012 PMCID: PMC5393008 doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
8. Извекова, И.Я. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и ле-



чения / И.Я. Извекова, М.А. Михайленко, Е.И. Краснова // Лечащий врач. — 2018. — № 4. — С. 90 — 95.

9. Шахгильдян, В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы / В.И. Шахгильдян // Неонатология : новости, мнения, обучение. — 2020. — № 8 (4). — С. 61 — 72.

10. Cytomegalovirus (CMV) — congenital. NHS GGC Clinical guidelines 2023. — Доступно по: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/cytomegalovirus-cmv-congenital-infection> Дата обращения 22.09.23

11. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых : клинические рекомендации 2016. — Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1) Дата обращения 19.09.23

12. Рогозина, Н.В. Ante- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции / Н.В. Рогозина, В.В. Васильев, А.А. Гринева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — № 64 (6). — С. 89 — 93.

13. D'Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valganciclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4): 436 — 444.

14. Hughes B. L., Rebecca C. G., Rouse D. J. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2021; 385(5):436 — 444.

15. Günlemez A., Kolaylı F., Yazıcı Özçelik E. Congenital cytomegalovirus infection screening in newborns from saliva samples by real-time polymerase chain reaction analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2023; 58(4):371 — 375.

16. Shim G. H. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2023;66(9):384 — 394.

17. Барычева, Л.Ю. Формирование пороков развития у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 4—2. — С. 237 — 241.

18. Pata D., Buonsenso D., Turriziani-Colonna A. Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection : A Review of the Literature. *Children.* 2023;10(7): 1246.

## References

1. Megan H. P., Mark R. S. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics.* 2022;150(2) : e2021055896. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055896>

2. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management December 2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2017;36(12):1205 — 1213.

3. Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya. Klinicheskie rekomendacii 2023. — Dostupno po: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/260\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/260_2) Data obrashcheniya 22.09.23 (In Russ.)

4. Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya: rekomendacii ICCRG i aspekty menedzhmenta, nahodyash-

chiesya na etape klinicheskikh ispytaniy. *Zdorov'e rebenka.* 2018;13(2):187 — 193. (In Russ.)

5. Ssentongo P., Hehnly C. B. S., Birungi P. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(8): e2120736.

6. Davis N. L., King C. C., Kourtis A. P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res March.* — 2017. *Ital J Pediatr.* 2017; 43(1): 38.

7. Concetta Marsico, Kimberlin D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. PMID: 28416012 PMID: PMC5393008 doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.

8. Izvekova I. YA., Mihajlenko M. A., Krasnova E. I. Cytomegalovirusnaya infekciya v praktike vracha: sovremennyy algoritm diagnostiki i lecheniya. *Lechashchij vrach.* 2018; 4: 90 — 95. (In Russ.)

9. Shahgil'dyan, V. I. Vrozhdannaya citomegalovirusnaya infekciya: aktual'nye voprosy, vozmozhnye otvety. *Neonatologiya : novosti, mneniya, obuchenie.* 2020; 8(4):61 — 72. (In Russ.)

10. Cytomegalovirus (CMV) — congenital. NHS GGC Clinical guidelines 2023. — Dostupno po: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/cytomegalovirus-cmv-congenital-infection> Data obrashcheniy a22.09.23

11. Citomegalovirusnaya bolezn' u vzroslykh : Klinicheskie rekomendacii 2016. — Dostupno po: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/565_1) Data obrashcheniya 19.09.23 (In Russ.)

12. Rogozina N. V., Vasil'ev V. V., Grineva A. A. Ante- i postnatal'naya diagnostika i kompleksnoe lechenie vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019;64(6): 89 — 93. (In Russ.)

13. D'Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valganciclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4):436 — 444.

14. Hughes B.L., Rebecca C.G., Rouse D.J. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2021;385(5):436 — 444.

15. Günlemez A., Kolaylı F., Yazıcı Özçelik E. Congenital cytomegalovirus infection screening in newborns from saliva samples by real-time polymerase chain reaction analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2023; 58(4):371 — 375.

16. Shim G.H. Treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2023;66(9):384 — 394.

17. Barycheva L. Yu., Golubeva M. V., Kabulova M. A. Formirovanie porokov razvitiya u detej s vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekciej. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;4 — 2: 237 — 241. (In Russ.)

18. Pata D., Buonsenso D., Turriziani-Colonna A. Role of Valganciclovir in Children with Congenital CMV Infection : A Review of the Literature. *Children.* 2023;10(7):1246.

## Авторский коллектив:

*Рымаренко Наталья Викторовна* — профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, д.м.н.; тел.: 8(3652) 60-80-22, e-mail: natadoc@yandex.ru

*Вяльцева Юлия Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; к.м.н.; тел.: 8(3652)60-80-22, E-mail: vyaltseva1980@gmail.com



## ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПУРПУРА – МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ ИЛИ ПОСТСПЛЕНЭКТОМИЧЕСКИЙ СЕПСИС

О.В. Самодова<sup>1</sup>, Е.А. Кригер<sup>1</sup>, А.В. Емельянцева<sup>2</sup>, Е.Е. Якушева<sup>2</sup>, К.В. Харитоновна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

<sup>2</sup> Северодвинская городская детская клиническая больница, Северодвинск, Россия

### **Purpura fulminans – meningococcal infection or postsplenectomy sepsis**

O.V. Samodova<sup>1</sup>, E.A. Krieger<sup>1</sup>, A.V. Emel'yancev<sup>2</sup>, E.E. Yakusheva<sup>2</sup>, K.V. Haritonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup> Severodvinsk urban pediatric clinical hospital, Severodvinsk, Russia

### **Резюме**

В статье представлены 2 клинических случая с анализом особенностей течения сепсиса после спленэктомии и на фоне врожденной гипоплазии селезенки.

Снижение иммунной защиты организма после спленэктомии проявляется развитием инфекционных осложнений с высоким риском летального исхода. Наиболее опасное – постспленэктомический сепсис (OPSI-синдром), который характеризуется высокой летальностью (50–70 %) в течение 12–24 ч от момента появления первых симптомов заболевания. Основными предикторами риска возникновения постспленэктомического сепсиса является причина, по которой выполнена спленэктомия, иммунный статус пациента, возраст и промежуток времени после спленэктомии.

В качестве этиологических факторов OPSI-синдрома чаще всего выявляют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis*. Диагностика затруднена неспецифичностью продромального периода OPSI-синдрома, который характеризуется гриппоподобными симптомами. Несвоевременная диагностика и задержка стартовой терапии сепсиса увеличивают риск неблагоприятного исхода.

Одним из синдромов, ассоциированных с постспленэктомическим сепсисом, является фульминантная пурпура (*purpura fulminans*), наличие которой всегда требует проведения дифференциальной диагностики с менингококковым сепсисом. При этом половина случаев молниеносной пневмококковой пурпуры приходится на пациентов с асплинией или гипосплинией. В первом клиническом наблюдении пациенту при поступлении был поставлен предварительный диагноз генерализованной менингококковой инфекции, но с учетом асплинии не исключалась и пневмококковая инфекция, впоследствии подтвержденная лабораторно.

Учитывая высокий риск постспленэктомического сепсиса, его фульминантный характер, сложность ранней диагностики, превентивная стратегия после спленэктомии включает 3 направления – вакцинацию, антибиотикопрофилактику и обучение пациентов (родителей пациентов).

Актуализация знаний медицинских работников имеет важное значение для обеспечения своевременной диагностики гипоспленизма, оценки риска пост-

### **Abstract**

The article presents two clinical cases with description of peculiarities of septic infection occurred after splenectomy and due to congenital splenic hypoplasia.

Decreased immune defense resulted from splenectomy leads to severe infections with a high risk of death. The most severe sequela is overwhelming postsplenectomy infection (OPSI-syndrome) which is characterized by high mortality rate (50-70 %) within 12-24 hours from the onset of the first symptoms. The main risk factors of postsplenectomy sepsis are a condition which became an indication for splenectomy, the immune status of the patient, age and the time period after splenectomy.

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis* are commonly identified etiological factors of OPSI-syndrome. The diagnosis could be delayed due to nonspecific flu-like prodromal symptoms of the OPSI-syndrome. Delay in the diagnosis and treatment of sepsis may increase the risk of death.

One of the syndromes associated with post-splenectomy sepsis is fulminant purpura (*purpura fulminans*), which requires differential diagnosis with meningococcal infection. However, half of the cases of fulminant pneumococcal purpura occur in patients with asplenia or hyposplenia. In the first clinical case, a preliminary diagnosis of generalized meningococcal infection was made on admission, but the diagnosis of pneumococcal infection could not be excluded in asplenic patient and was subsequently confirmed by laboratory tests.

Given the high risk of fulminant postsplenectomy sepsis, and the difficulties of timely diagnosis, the preventive strategy of infections after splenectomy falls into three major categories- vaccination, antibiotic prophylaxis, and patient (patient's parents) education.

Improving healthcare workers' knowledge is required to ensure prompt diagnosis of hyposplenism, adequate risk assessment of postplenectomy infection and prevention of OPSI-syndrome.

спленэктомической инфекции и профилактики OPSI-синдрома.

**Ключевые слова:** постспленэктомический сепсис, OPSI-синдром, спленэктомия, дети, фульминантная пурпура.

## Введение

Селезенка — один из важнейших периферических органов иммунной системы, в котором сосредоточено более 80% иммунокомпетентных клеток, ее называют фагоцитарным фильтром, так как фагоциты селезенки способны поглощать неопсонизированные микробные частицы. Селезенка выполняет 2 важнейшие функции: выводит из кровотока поврежденные, старые, неполноценные клетки крови, циркулирующих микроорганизмов и инициирует иммунный ответ на антигены [1].

Наряду с лимфатическими узлами, селезенка обеспечивает гуморальный иммунитет. В селезенке осуществляется синтез иммуноглобулинов М (IgM), G (IgG), а также С3- и С4-фрагментов комплемента. В ней содержится большое количество пропердина, ей принадлежит активная роль в процессе опсонизации — изменения клеточной поверхности патогена для облегчения захвата опсонизированных клеток фагоцитами. В этом органе синтезируется неспецифический сывороточный, биологически активный тетрапептид тафтсин, который усиливает фагоцитоз и другие функциональные свойства макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов [2, 3].

Удаление селезенки приводит к снижению функции и количества Т- и В-лимфоцитов, сывороточного иммуноглобулина М, концентрации пропердина, опсонина и тафтсина. Выпадающие функции селезенки в дальнейшем возмещаются деятельностью клеток ретикулоэндотелиальной системы других органов и иммунной системы, однако такая компенсация не всегда эффективна [4].

Многочисленными исследованиями показано, что снижение иммунной защиты организма после спленэктомии проявляется развитием инфекционных осложнений с высоким риском летального исхода [5]. Из всех гнойно-септических осложнений наиболее опасное — постспленэктомический сепсис, который в англоязычной литературе называется OPSI-синдромом (*overwhelming postsplenectomy infection*) и характеризуется высокой летальностью — 50–70% в некоторых случаях в течение 12–24 ч от момента появления первых симптомов [5–9]. «Overwhelming» в переводе с английского означает «подавляющий», «сокрушающий», что подчеркивает быстроту развития и фульминантный характер течения инфекции, чаще всего септицемии, у пациентов с удаленной селезенкой.

**Key words:** *postsplenectomy sepsis, OPSI-syndrome, splenectomy, children, purpura fulminans.*

Сепсис после спленэктомии у детей впервые описан в 1952 г. Н. King и Н.В. Shumaker [10, 11], хотя еще в 1919 г. было установлено, что частичное или полное удаление селезенки повышает риск инфекций [5]. Название OPSI-syndrom было дано W. Krivit в 1979 г. [12]. Частота развития сепсиса после спленэктомии в 600 раз выше, чем в популяции в целом [13]. Основными предикторами возникновения постспленэктомического сепсиса является причина, по которой выполнена спленэктомия, иммунный статус пациента, возраст и промежуток времени после спленэктомии [7]. Временной промежуток от спленэктомии до возникновения сепсиса может варьировать от 1 недели до нескольких лет. В первые 2–3 года после операции риск сепсиса наиболее высокий [7, 14]. В течение 10 лет после удаления селезенки риск составляет 33% [7], сохраняясь на протяжении всей жизни в среднем на уровне 5% [7, 13].

Второй важный фактор риска — причина, по которой выполнена спленэктомия. После спленэктомии по поводу травмы частота сепсиса варьирует от 0,23 до 2,4% и увеличивается до 20–25% после удаления селезенки по поводу гематологических заболеваний [2, 11]. Дети до 2 лет имеют больший риск синдрома OPSI [7]. По мнению других авторов, риск сепсиса после спленэктомии выше у пожилых пациентов [15].

Сепсис после спленэктомии может быть вызван различными возбудителями — бактериями, вирусами, грибами, однако чаще он обусловлен инкапсулированными микроорганизмами, устойчивыми к фагоцитозу в отсутствие опсонизации и селезеночных макрофагов [7] — *Streptococcus pneumoniae* (50–90% случаев), *Haemophilus influenzae* типа b, *Neisseria meningitidis*, реже — другими грамотрицательными бактериями — *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Bartonella spp.*, *Babesia spp* [5, 11] и даже редким для человека возбудителем *Enterococcus cecorum* [16].

Несмотря на доминирующую роль *Streptococcus pneumoniae*, 2 из 5 случаев сепсиса после спленэктомии, описанных в 1952 г. Н. King и Н.В. Shumaker, были обусловлены *Neisseria meningitidis*, в 1 случае выделена гемофильная палочка — *Haemophilus influenzae* типа b, у 2 пациентов этиологию сепсиса установить не удалось [10].

Ранняя целенаправленная агрессивная терапия сепсиса и септического шока, включающая вну-

тривенное введение жидкости, вазопрессоры, антикоагулянты, антибиотики позволяет уменьшить летальность с 70% до 10–40% [7]. Антибактериальную терапию обычно начинают с препаратов широкого спектра действия с последующей коррекцией по результатам культурального исследования [11]. Теоретически обосновано внутривенное введение иммуноглобулина, его рассматривают как дополнительное эффективное средство лечения OPSI, обеспечивающее введение специфических антител [17].

Важным моментом для обеспечения ранней агрессивной терапии постспленэктомического сепсиса является своевременная диагностика сепсиса, который чаще начинается с неспецифических симптомов – фебрильной лихорадки, озноба, миалгии, головной боли, тошноты, кашля. Эти симптомы расцениваются как проявления гриппа или других респираторных инфекций, однако в течение 24–48 ч от начала заболевания состояние пациента резко ухудшается в связи с развитием фульминантного септического шока [5, 11]. Своевременная диагностика затруднена неспецифичностью продромального периода OPSI-синдрома, который характеризуется появлением гриппоподобных симптомов, что приводит к задержке стартовой терапии сепсиса и увеличивает риск неблагоприятного исхода. Исходя из этого, представление клинических случаев и анализ особенностей течения постспленэктомического сепсиса и сепсиса на фоне врожденной гипоплазии селезенки имеет целью актуализацию знаний практикующих врачей по данной проблеме.

### Клиническое наблюдение 1

Мальчик А., 7 лет 4 мес., доставлен в реанимационное отделение детской больницы в экстренном порядке на второй день болезни с жалобами мамы на синюшность кожи, выраженную вялость.

*Анамнез болезни.* Заболевание началось остро, за сутки до госпитализации с повышения температуры до 38,9°C и вялости. Дважды была рвота после приема пищи и воды. В первый день болезни осмотрен участковым педиатром, который отметил заложенность носа, скудные выделения из носовых ходов, неяркую гиперемию слизистой миндалин. Был поставлен диагноз «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)», назначена симптоматическая и патогенетическая терапия (промывание носа физиологическим раствором хлорида натрия, сосудосуживающие капли для носа, жаропонижающие препараты). В течение дня ребенок много спал, был очень вялым. Температура повышалась дважды до 38,5–38,9°C, после приема жаропонижающих снижалась до нормальных цифр. Со слов мамы, ночью при включении света ребенок спрятался под одеяло. На следую-

щий день с утра заметили синюшность губ, температура была 36,4°C, вызвали скорую помощь. Врачом скорой помощи зафиксирован уровень артериального давления 60/30 мм рт. ст., сатурация кислорода не определялась. Внутривенно введен раствор хлорида натрия 0,9% и преднизолон. Ребенок доставлен в стационар с диагнозом «ОРВИ. Внебольничная пневмония. Шок».

Из медицинской документации: объективные данные при поступлении в отделение реанимации (2-й день болезни): температура тела 36,1°C, сатурация кислорода – 81%, артериальное давление (АД) – 100/60 мм рт. ст., затем 81/60 мм рт. ст. Состояние очень тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена гемодинамическими нарушениями. Кожа бледная, выражен цианоз губ, кистей, стоп, дистальные отделы конечностей холодные на ощупь, цианотичные с распространенными обширными пятнами синюшно-геморрагического цвета. Симптом белого пятна (СБП) 5–6 с. Необильная геморрагическая сыпь на лице, в паховой области, на нижних конечностях. Периферическая пульсация на конечностях снижена.

При осмотре ребенок в сознании, очень вялый, на вопросы отвечает, но быстро устает. Уровень сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) 13–14 баллов. Выражена кожная гиперестезия. Глаза открыты. Взгляд фиксирует. Зрачки D=S, диаметром 3–4 мм, фотореакция сохранена. Менингеальные симптомы резко положительные. Выражена ригидность мышц затылка. Очаговой неврологической симптоматики не было. Тургор тканей удовлетворительный, отеков нет. Носовое дыхание не затруднено. Умеренная гиперемия слизистой ротоглотки. Язык бледный, сухой, слегка обложен сероватым налетом. Слизистые сухие. Дыхание в легких проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет. ЧД – 40 в минуту. Перкуторно над легкими – звук ясный, легочной. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 140 ударов в мин. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

С учетом анамнеза болезни и данных объективного осмотра поставлен предварительный диагноз: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма. Менингококцемия. Менингит?» Осложнение: септический шок субкомпенсированный.

*Анамнез жизни.* Ребенок состоит на диспансерном учете у гематолога. В возрасте 1 года выявлен лейкоз (ювенильный миеломоноцитарный). Проведена операция пересадки костного мозга. В возрасте 5 лет диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия, в возрасте 6 лет выполнена операция удаления селезенки. Получает постоянно Микофенолата мофетил (иммунодепрессант), фолиевую кислоту. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ. Вакцинирован против пневмокок-



ковой и гемофильной инфекции типа b в возрасте 3 лет, за 3 года до спленэктомии. Против менингококковой инфекции не привит. Профилактическая антибактериальная терапия после спленэктомии не проводилась.

*Эпидемиологический анамнез.* Дома все здоровы. Контакт с инфекционными больными мама отрицает. Карантина нет.

*Наследственность,* со слов мамы, неотягощена.

В отделении реанимации начата экстренная противошоковая терапия, увлажненный кислород, болюсное введение кристаллоидов (раствор натрия хлорида 0.9%) в суммарном объеме 30 мл/кг, далее в объеме суточной потребности в жидкости, на фоне чего улучшилась микроциркуляция, АД незначительно повысилось до 99/65 мм рт. ст., сатурация кислорода — до 96%. Выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Введен цефтриаксон (100 мг/кг/сут), установлена продленная инфузия норэпинефрина.

По результатам *обследования (из медицинской документации):* в анализе периферической крови при поступлении выраженный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево — лейкоциты  $42,40 \times 10^9/\text{л}$  (миелоциты 7,0%, метамиелоциты 3,0%, палочкоядерные нейтрофилы 25,0%, базофилы 1,0%, моноциты 3,0%), удельный вес гранулоцитов — 84%, тромбоцитопения — тромбоциты  $43 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $4,47 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 133 г/л, СОЭ 6 мм/ч.

При исследовании биохимических показателей обнаружено повышение уровня С-реактивного белка — 76,82 мг/л (0,00–5,00), прокальцитонина более 10 нг/мл, мочевины до 14,84 ммоль/л (0,00–8,00), креатинина 156,10 мкмоль/л (53,00–80,00), аланинаминотрансферазы — 99,40 ед/л (0,00–39,00), аспартатаминотрансферазы — 227,70 ед/л (0,00–47,00), гипогликемия — глюкоза 2,84 ммоль/л (3,3–5.5). В коагулограмме — увеличение ПТВ — 33,6 с (11–15), АЧТВ — 99,6 с (25,1–36,5), снижение антитромбина III до 27%.

После стабилизации гемодинамики проведена люмбальная пункция, ликвор взят на общий анализ, культуральное исследование и для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в мультиплексном режиме для выявления бактериальных патогенов *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae* типа b. Ликвор был слегка мутным, реакция Панди +, глобулины по реакции Ноне-Апельта 3+, белок 2,23 г/л, глюкоза — 1,56 ммоль/л, цитоз —  $579 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты — 60%, нейтрофилы — 40%.

При бактериологическом исследовании спинно-мозговой жидкости выделен *Streptococcus pneumoniae*, чувствительный к ванкомицину, клиндамицину, левофлоксацину, меропенему, ли-

незолиду, ампицилину, хлорамфениколу и устойчивый к ко-тримаксозолу и оксацилину. При посеве крови микрофлоры не выявлено.

На фоне проводимой терапии состояние оставалось тяжелым, хотя гемодинамические нарушения уменьшились через сутки интенсивной терапии, СБП до 3 с, дистальные отделы конечностей стали теплыми, уменьшилась тахикардия, восстановился диурез, новых элементов геморрагической сыпи не отмечено. К концу 2-х суток сохранялась фебрильная лихорадка до  $39,4^\circ\text{C}$  с непродолжительными промежутками апирексии, вырос лейкоцитоз до  $61,10 \times 10^9/\text{л}$  за счет гранулоцитов — 89,5%, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево — 33% и уровень СРБ до 191,74 мг/л, что потребовало замены цефтриаксона на меропенем в дозе 120 мг/кг/сут. На фоне проводимой терапии отмечены нормализация гемодинамики, улучшение самочувствия, уменьшение лактата крови и СРБ, при этом сохранялась фебрильная лихорадка. На 4-й день госпитализации, 5-й день болезни рентгенологически подтверждена двусторонняя полисегментарная пневмония, при поступлении данных за пневмонию не было. Проведена коррекция терапии — к меропенему добавлен ванкомицин, иммуноглобулин для внутривенного введения. Снижение температуры до субфебрильной отмечено на 12-й день госпитализации. На 15-й день госпитализации ребенок был переведен в инфекционное отделение, откуда на 31-й день госпитализации был выписан домой с выздоровлением.

Таким образом, у пациента имели место септицемия и менингит, обусловленные *Streptococcus pneumoniae*. Пневмонию, диагностированную на 4-й день госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, вероятно, можно расценивать как инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи, учитывая сроки ее появления и отсутствие очаговых и инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки в первый день госпитализации. Однако она может быть и проявлением постспленэктомического сепсиса, так как в 50% случаев развивается пневмококковая пневмония [5, 7, 11].

Данный клинический случай можно трактовать как синдром OPSI, и, хотя специфические диагностические критерии этого синдрома отсутствуют, следует учитывать спленэктомию в анамнезе, внезапное начало с гриппоподобных симптомов (фебрильная лихорадка, вялость, рвота, ринорея), молниеносное течение септического процесса с быстрой декомпенсацией витальных функций и развитием септического шока [5, 7, 11, 18]. Характерно, что начальная стадия постспленэктомического сепсиса неспецифична и кратковременна, а симптомы сепсиса нарастают молниеносно,

поэтому пациенты поступают в стационар уже в состоянии септического шока, что имело место и в нашем клиническом случае.

Одним из синдромов, ассоциированных с постспленэктомическим сепсисом, является фульминантная пурпура (*purpura fulminans*), описанная в истории болезни пациента (медицинской карте стационарного больного) как «обширные пятна синюшно-геморрагического цвета» на дистальных отделах верхних и нижних конечностей, внешне напоминающие сыпь при менингококцемии. Наиболее часто причинными факторами фульминантной пурпуры как клинического синдрома являются *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*, при этом половина случаев молниеносной пневмококковой пурпуры приходится на пациентов с асплениями или гипосплениями [16]. *Purpura fulminans* характеризуется геморрагическими высыпаниями на коже вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания и сосудистого тромбоза, первоначально высыпания проявляются в виде голубоватых или синюшных пятен на коже [9]. В патогенезе *purpura fulminans* имеют значение артериальная гипотензия, эндотелиальная дисфункция и гипокоагуляция, все это имело место у пациента. В наиболее тяжелом варианте течения у пациента с синдромом OPSI описан некроз и ампутация конечностей [8].

Чаще всего синдром OPSI проявляется септицемией без локальных очагов, но может сопровождаться менингитом и/или пневмонией. В представленном случае бактериальный пневмококковый менингит был подтвержден клинически и лабораторно с относительно невысоким уровнем плеоцитоза — 579 клеток и преобладанием лимфоцитов (60%). Вероятно, имела место начальная стадия менингита на фоне развернутой картины септицемии, сопровождающейся септическим шоком с артериальной гипотензией, гипокоагуляцией, повышением маркеров воспаления, аминотрансфераз, гипогликемией, гиперазотемией, что в целом подтверждало полиорганную недостаточность, характерную для данного синдрома [5, 7].

Анализируя предикторы риска OPSI, следует отметить, что наш пациент имел высокий риск развития постспленэктомического сепсиса, учитывая причину спленэктомии (гемолитическая анемия), иммунокомпрометированность (прием иммунодепрессанта, наличие лейкоза в анамнезе), детский возраст и небольшой промежуток времени после спленэктомии (менее 2 лет). Протективным фактором была вакцинация против пневмококковой (13-валентной вакциной) и гемофильной инфекции типа b в возрасте 3 лет, за 3 года до спленэктомии. Зарубежные рекомендации по вакцинации спленэктомированных пациентов включает иммунизацию не только 13-валентной пневмококковой вакциной,

но и последующее введение через 12 месяцев 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины с повтором каждые 5 лет, а также вакцинацию против менингококковой инфекции, от которой пациент не был привит. И даже вакцинированные пациенты после спленэктомии не защищены полностью от OPSI, так как инфекция может быть обусловлена невакцинными серотипами пневмококка (23A, 24 F) [19] или неуправляемыми средствами специфической профилактики патогенами [16].

Учитывая высокий риск инфекции, ее фульминантный характер, сложность ранней диагностики, превентивная стратегия после спленэктомии включает, кроме вакцинации, еще 2 направления — антибиотикопрофилактику и обучение пациентов (родителей пациентов) [5]. Так, в некоторых странах антибиотики назначают группам наибольшего риска, в том числе детям, особенно в первые 3 года после спленэктомии [9]. В Российской Федерации рекомендована только предоперационная вакцинация против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекции типа b, эффективность антибактериальной профилактики считается недоказанной [20], нет утвержденных клинических рекомендаций по профилактике постспленэктомической инфекции [11]. Особенно важное значение имеет обучение и информирование пациентов (родителей пациентов) о повышенном риске инфекций на протяжении всей жизни, необходимости информирования медицинских работников об аспленическом статусе, немедленном обращении за медицинской помощью при появлении любых признаков острого заболевания. В данном случае пациент поступил в стационар уже в состоянии септического шока, на 2-й день болезни. Подавляющее большинство (85%) спленэктомированных лиц не знают об увеличении восприимчивости к инфекционным заболеваниям, тяжести OPSI и риске неблагоприятного исхода даже при адекватном лечении сепсиса [5]. Недостаточная осведомленность пациентов (родителей пациентов) является причиной позднего обращения за медицинской помощью, а недостаточность знаний медицинских работников по особенностям течения инфекций после спленэктомии может быть причиной ошибок в тактике ведения данной категории пациентов. В некоторых случаях отсутствие специфических клинических симптомов, молниеносное течение и исход заболевания при отсутствии данных анамнеза представляют непреодолимую трудность для диагностики, что и подтверждает следующее клиническое наблюдение.

#### Клиническое наблюдение 2

*Анамнез болезни.* Девочка С., 3 лет, заболела остро, ночью повысилась температура до 39,1°C,

снижалась с трудом, появился кашель (редкий), рвота (однократно). Мама вызвала скорую помощь, была сделана литическая смесь, температура снизилась. Поставлен диагноз «ОРВИ», даны рекомендации – симптоматическое лечение и вызов участкового педиатра. На следующий день утром осмотрена педиатром, температура 36,6°C, выявлен фарингит (легкая гиперемия небных дужек), ЧД 22 в мин, ЧСС 102 в мин. Подтвержден диагноз «ОРВИ», даны рекомендации по амбулаторному лечению, рекомендовано продолжить симптоматическую терапию.

Через 2 ч после осмотра педиатра мама отметила резкое ухудшение состояния в виде выраженной вялости, цианоза щек и остановки дыхания. Повторно вызвана скорая помощь. Диагноз врача скорой помощи: острый менингоэнцефалит, кома III. Тактика врача: ингаляция кислорода, преднизолон внутривенно, госпитализация в стационар.

Ребенок был доставлен в отделение реанимации многопрофильной детской больницы в крайне тяжелом состоянии, без сознания, без самостоятельного дыхания.

Объективно (из медицинской документации): состояние крайней тяжести, температура 35,5°C, без сознания, зрачки без реакции на свет, 7 мм. Кожа синюшная, мраморная, холодная. СБП >5 с. Мелкая геморрагическая сыпь на коже конечностей. Слизистые синие, влажные. Самостоятельного дыхания нет. Тоны сердца глухие, ЧСС 40 – 50 в мин, АД не определяется. Пульс на периферических сосудах не определяется. Выполнена экстренная интубация, начата ИВЛ мешком Амбу, обеспечен венозный доступ для внутривенной жидкостной реанимации, начата инотропная терапия. Через 20 мин. – ЧСС 150 в мин, тоны более отчетливые, АД не определяется, кома III, выраженные нарушения микроциркуляции. В анализе периферической крови – тромбоцитопения, тромбоциты –  $34 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево, L –  $10,2 \times 10^9/\text{л}$ , миелоциты – 5%, юные – 4%, палочкоядерные – 24%, сегментоядерные – 18%, моноциты – 5%, лимфоциты – 44%.

Отмечено умеренное повышение СРБ – 27,6 г/л, гипогликемия, глюкоза – 1,8 ммоль/л, гипопротеинемия, общий белок – 29 г/л. По показателям коагулограммы – выраженная коагулопатия потребления. Фибриноген – 0,92 г/л, РФМК – 6,5, АЧТВ более 600 с, тромбиновое время >400. На рентгенограмме органов грудной клетки – признаки респираторного дистресс-синдрома, без инфильтративных изменений.

Несмотря на интенсивную жидкостную реанимацию, инотропную поддержку, комбинированную антибактериальную терапию, введение больших доз кортикостероидов (гидрокортизона

сукцинат натрия), отмечены остановка сердечной деятельности, атония, арефлексия, мидриаз. Реанимационные мероприятия проведены в полном объеме, без эффекта. Летальный исход наступил через 2 ч 16 мин от момента поступления в отделение реанимации.

Поставлен заключительный клинический диагноз – основное заболевание: бактериальная инфекция молниеносная форма, осложнение основного заболевания: рефрактерный септический шок, полиорганная недостаточность, ДВС-синдром. Патолого-анатомическое исследование подтвердило клинический диагноз молниеносной формы бактериальной инфекции, осложнившейся септицемией, септическим шоком, полиорганной недостаточностью, ДВС-синдромом. Уточнить этиологию сепсиса не удалось. Находкой оказалась выраженная врожденная гипоплазия селезенки (масса менее 1 г, норма массы селезенки в 3 года –  $49,4 \pm 4,1$  г [21]). Селезенка визуализировалась в виде тонкого тяжа темно-фиолетовой ткани размером  $3 \times 0,5 \times 0,2$  см.

*Анамнез жизни* (из медицинской документации): период новорожденности и грудного возраста протекал без особенностей. Вскармливание грудное. От пневмококковой менингококковой и гемофильной инфекции типа b не привита.

С началом посещения детского сада ежемесячно болела респираторными инфекциями не только вирусной, но и бактериальной этиологии, лечение проводилось амбулаторно, генерализованных инфекций не было. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проведено несколько раз без описания селезенки. В анализах периферической крови с 3 месяцев – лейкоцитоз ( $16,4 – 28,2 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитоз ( $495 – 685 \times 10^9/\text{л}$ ), причина которых не установлена. В возрасте 3 лет зарегистрированы тельца Хауэлла – Жоли в периферической крови (остатки ядер эритроцитов). Наличие телец Хауэлла – Жоли, тромбоцитоз и лейкоцитоз косвенно подтверждают гипоспленизм [5, 18]. Особенности клинического случая были: внезапная неспецифическая манифестация с гриппоподобных симптомов (лихорадка, редкий кашель, рвота), септицемия при отсутствии локальных очагов, молниеносное развитие септического шока с быстрым прогрессированием в течение нескольких часов, что в совокупности с обнаруженной гипоплазией селезенки подтверждает OPSI-синдром у пациента, характеризующийся чрезвычайно высоким уровнем летальных исходов (до 70%) [6].

### Заключение

Представленные клинические случаи демонстрируют возможные варианты течения, клинические особенности постпленэктомического сепсиса, сложности выявления гипоспленизма.

Пациенты с асплией или гипосплией имеют повышенный риск развития фульминантного сепсиса с неблагоприятным исходом. Неспецифичность симптоматики в начальном периоде в виде лихорадки, рвоты, кашля затрудняет раннее выявление OPSI, а молниеносный характер течения является причиной того, что пациенты поступают в стационар уже на стадии декомпенсированного септического шока.

Для профилактики постспленэктомической инфекции важное значение имеет информирование пациентов и членов их семей о сохраняющемся риске инфекции на протяжении всей жизни. Не менее актуальны обучение практикующих врачей, актуализация знаний по особенностям диагностики и профилактики OPSI, а также выявлению признаков гипоспленизма и оценке риска постспленэктомической инфекции.

#### Литература

1. Чулкова, С.В. Селезенка – периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус / С.В. Чулкова [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25, № 1–2. – С. 21–25.
2. Шапкин, Ю.Г. Селезенка и иммунный статус организма / Ю.Г. Шапкин, В.В. Масляков // Вестник хирургии. – 2009. Т. 168, № 2. – С. 110–113.
3. Алексеева, Н.Т. Функциональная морфология иммунных структур селезенки при действии повреждающих факторов / Н.Т. Алексеева [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2021. – Т.10, № 3. – С. 91–97.
4. Sheng, C.F. Overwhelming postsplenectomy infection / C.F. Sheng, B.Y. Liu, H-M. Zhang [и др.] // Genetics and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14. – № 1. – P. 2702-2706.
5. Tahir, F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature / F.Tahir, J. Ahmed, F. Malik // Cureus. – 2020. – Vol.12. – №2: e6898.
6. Luu, S. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions, Infection and Drug Resistance / S. Luu, D. Spelman, I. Woolley // Infection and Drug Resistance. – 2019. – Vol.12. – №12. – P. 2839-2851.
7. Sinwar, P.D. Overwhelming post splenectomy infection syndrome – review study /P.D. Sinwar, // International Journal of Surgery. – 2014 – Vol.12. – №12. – P. 1314-1316.
8. Komatsu, M. A Case of Overwhelming Postsplenectomy Infection Caused by Streptococcus pneumoniae with Fulminant Purpura / M. Komatsu, T. Ishihara, S. Manabe [et al.] // Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2017 – Vol.42. – №3. – P. 130-132.
9. Blumentrath, C.G. The sword of Damocles for the splenectomized: death by OPSI / C.G. Blumentrath, N. Ewald, J. Petridou [et al.] // German Medical Science. – 2016. – Vol. 14.
10. King, H.. Splenic studies. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy / H. King, H.B. Schumacker // Annals of Surgery. – 1952. – Vol. 136. – P.239–242.
11. Морозов, Д.А. Постспленэктомический гипоспленизм / Д.А. Морозов, С.А. Ключев // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, №4. – P. 413–418.
12. Krivit, W. Overwhelming postsplenectomy infection / W. Krivit // American Journal of Hematology. – 1977. – Vol. 2. – P.193-201.
13. El-Alfy, M.S. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? / M.S.

El-Alfy, M.H. El-Sayed // The Hematology Journal – 2004. – Vol. 5. – P. 77-80.

14. Gupta, A.K. Overwhelming Post-Splenectomy Infection Syndrome: Variability in Timing With Similar Presentation / A.K. Gupta, O.A. Vazquez // Cureus. – 2020. – Vol.12. – №8: e9914.
15. Chong, J. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study / J. Chong, P. Jones, D. Spelman [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2017. – Vol. 145. – P. 397–400.
16. Lundy, A. Purpura fulminans due to Enterococcus cecorum in an asplenic patient / A. Lundy, A. Claudinon, J.A. Tirolien [et al.] // IDCases. – 2022. Vol. 29: e01522.
17. Nakamura, K. Intravenous Immunoglobulin for Overwhelming Postsplenectomy Infection /K. Nakamura, Y. Takahashi, T. Sonoo [et al.] // Journal of Global Infectious Diseases. – 2021. – Vol.13. – №1. – P. 44-51.
18. Okabayashi, T. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults – a clinically preventable disease / T.Okabayashi, K., Hanazaki // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14. – №2. – P. 176-179.
19. Kojima, Y. Successful intervention for overwhelming postsplenectomy infection caused by non-vaccine pneumococcal serotype 23A / Y. Kojima, K. Ikeda, A. Matsumura A. [et al.] // Oxford Medical Case Reports. – 2020. – Vol. 3. – P.112–115.
20. Кузьминова, Ж.А. Аутоиммунная гемолитическая анемия: современная диагностика и терапия / Ж.А. Кузьминова, Н.С. Сметанина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. – Т. 15, № 3. – С. 5–11.
21. Патент 2502471. Российская Федерация, МПК А61В 8/00. Способ оценки соответствия размеров селезенки норме или отклонению от нее у детей методом ультразвуковой диагностики: № 2012136029/14: заявл. 21.08.2012: опубл. 27.12.2013 / О.В. Возгомент, Н.В. Зайцева М.И. Пыков [и др.]. – 14 с.

#### References

1. Chulkova, S.V. Selezenka – perifericheskij organ immunnoj sistemy. Vlijanie splenektomii na immunnyj status / S.V. Chulkova, I.S. Stilidi, E.V. Gluhov [i dr.] // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. – 2014. – T. 25. – № 1 – 2. – S. 21-25.
2. Shapkin, Ju.G. Selezenka i immunnyj status organizma / Ju.G.Shapkin, V.V.Masljakov //Vestnik hirurgii. – 2009. T. 168 – № 2. – S.110-113.
3. Alekseeva, N.T. Funkcional'naja morfologija immunnyh struktur selezenki pri dejstvii povrezhdajushih faktorov / N.T. Alekseeva, A.G. Kvarachelija, D.A. Sokolov, A. A. Bahmet [i dr.] // Zhurnal anatomii i gistopatologii. – 2021. – T.10 №3. – S.91-97
4. Sheng, C.F. Overwhelming postsplenectomy infection / C.F. Sheng, B.Y. Liu, H-M. Zhang [и др.] // Genetics and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14. – № 1. – P. 2702-2706.
5. Tahir, F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature / F.Tahir, J. Ahmed, F. Malik // Cureus. – 2020. – Vol.12. – №2: e6898.
6. Luu, S. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions, Infection and Drug Resistance / S. Luu, D. Spelman, I. Woolley // Infection and Drug Resistance. – 2019. – Vol.12. – №12. – P. 2839-2851.
7. Sinwar, P.D. Overwhelming post splenectomy infection syndrome – review study /P.D. Sinwar, // International Journal of Surgery. – 2014 – Vol.12. – №12. – P. 1314-1316.
8. Komatsu, M. A Case of Overwhelming Postsplenectomy Infection Caused by Streptococcus pneumoniae with Fulmi-



- nant Purpura / M. Komatsu, T. Ishihara, S. Manabe [et al.] // Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine. — 2017. — Vol.42. — №3. — P. 130-132.
9. Blumentrath, C.G. The sword of Damocles for the splenectomised: death by OPSI / C.G. Blumentrath, N. Ewald, J. Petridou [et al.] // German Medical Science. — 2016. — Vol. 14.
10. King, H.. Splenic studies. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy / H. King, H.B. Schumacker // Annals of Surgery. — 1952. — Vol. 136. — P.239–242.
11. Morozov, D.A. Postsplenektomicheskiy giposplenizm / D.A. Morozov, S.A. Kljuev // Vestnik RAMN. — 2015. — Т. 70. — №4. — R. 413–418.
12. Krivit, W. Overwhelming postsplenectomy infection / W. Krivit // American Journal of Hematology. — 1977. — Vol. 2. — P.193-201.
13. El-Alfy, M.S. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? / M.S. El-Alfy, M.H. El-Sayed // The Hematology Journal — 2004. — Vol. 5. — P. 77-80.
14. Gupta, A.K. Overwhelming Post-Splenectomy Infection Syndrome: Variability in Timing With Similar Presentation / A.K. Gupta, O.A. Vazquez // Cureus. — 2020. — Vol.12. — №8: e9914.
15. Chong, J. Overwhelming post-splenectomy sepsis in patients with asplenia and hyposplenia: a retrospective cohort study / J. Chong, P. Jones, D. Spelman [et al.] // Epidemiology and Infection. — 2017. — Vol. 145. — P. 397–400.
16. Lundy, A. Purpura fulminans due to Enterococcus cecorum in an asplenic patient / A. Lundy, A. Claudinon, J.A. Tirolien [et al.] // IDCases. — 2022. Vol. 29: e01522.
17. Nakamura, K. Intravenous Immunoglobulin for Overwhelming Postsplenectomy Infection /K. Nakamura, Y. Takahashi, T. Sonoo [et al.] // Journal of Global Infectious Diseases. — 2021. — Vol.13. — №1. — P. 44-51.
18. Okabayashi, T. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults — a clinically preventable disease / T.Okabayashi, K., Hanazaki // World Journal of Gastroenterology. — 2008. — Vol. 14. — №2. — P. 176-179.
19. Kojima, Y. Successful intervention for overwhelming post-splenectomy infection caused by non-vaccine pneumococcal serotype 23A / Y. Kojima, K. Ikeda, A. Matsumura A. [et al.] // Oxford Medical Case Reports. — 2020. — Vol. 3. — P.112–115.
20. Kuz'minova, Zh.A. Autoimmunnaja gemoliticheskaja anemija: sovremennaja diagnostika i terapija / Zh.A. Kuz'minova, N.S. Smetanina // Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2016. — Т. 15. — №3. S. 5–11.
21. Patent 2502471. Rossijskaja Federacija, MPK A61B 8/00. Sposob ocenki sootvetstvija razmerov selezhenki norme ili otkloneniju ot nee u detej metodom ul'trazvukovoj diagnostiki: № 2012136029/14: zajavl. 21.08.2012: opubl. 27.12.2013 / O.V. Vozgoment, N.V. Zajceva M.I. Pykov [i dr.] — 14 s.

---

*Авторский коллектив:*

*Самодова Ольга Викторовна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

*Кригер Екатерина Анатольевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

*Емельянец Андрей Васильевич* — врач анестезиолог-реаниматолог Северодвинской городской детской клинической больницы; тел.: +7-911-580-04-99, e-mail: oarskdcb@mail.ru

*Якушева Елена Евгеньевна* — врач-инфекционист, заведующий инфекционным отделением Северодвинской городской детской клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-911-562-22-05, e-mail: yakushev87@gmail.com

*Харитонова Ксения Витальевна* — врач-инфекционист Северодвинской городской детской клинической больницы; тел.: +7-911-580-06-84, e-mail: ksyu.nikulina@inbox.ru



## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПРИ COVID-19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.П. Батаева, И.К. Богомолова, А.Б. Долина, А.Г. Опарина  
Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

### Kidney damage in children with COVID-19 (clinical observation)

E.P. Bataeva, I.K. Bogomolova, A.B. Dolina, A.G. Oparina  
Chita State Medical Academy, Chita, Ministry of Health of Russian Federation

#### Резюме

Проанализированы результаты наблюдений вариантов поражения почек при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) у детей. Проявления варьируют от умеренно выраженного мочевого синдрома до острого повреждения почек. Продемонстрирован клинический случай дебюта нефротического синдрома на фоне манифестации коронавирусной инфекции у девочки 11 лет.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, дети, острое повреждение почек.

#### Abstract

The results of research of variants of kidney damage caused by SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) in children are analyzed. Manifestations range from minor urinary syndrome to the development of acute kidney injury (AKI). A clinical case of debut of nephrotic syndrome against the background of manifest coronavirus infection in an 11-year-old girl has been demonstrated.

**Key words:** new coronavirus infection, children, acute kidney injury.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, в короткие сроки глобально изменила привычный уклад жизни общества, каждого отдельного человека, работы медицинской отрасли, функционирования государства, обозначив слабые стороны; сгенерировала шквал новых научных поисков и открытий. Дети в структуре инфицированных SARS-CoV-2 составили от 5% до 10% (в Российской Федерации — 6–9%) от общего числа заболевших. Случаев тяжелого течения и летальных исходов среди педиатрических пациентов оказалось согласованно меньше, чем у взрослых [1].

Учитывая реализацию известных патофизиологических механизмов, провоцируемых действием вируса SARS-CoV-2, а также особенности анатомии и физиологии почек — наличие мощного капиллярного комплекса гломерул, сосудистой сети канальцев нефрона, интерстиция, рецепторного аппарата ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE-2), почки явились потенциально чувствительным органом для вируса SARS-CoV-2.

В начале пандемии считалось, что организм ребенка является резистентным к инфекции COVID-19, а в случае инфицирования болезнь протекает бессимптомно либо с минимальными проявлениями, и серьезные проблемы возникают лишь у немногих пациентов с фоновыми состояниями. Этот феномен объяснили особенностями иммунной системы ребенка, «тренированностью» организма к антигенным воздействиям в виде регулярных

вакцинаций, перенесенными детскими инфекциями в младенчестве и раннем возрасте, незрелостью рецепторов ACE-2, являющихся сайтами связывания вируса SARS-CoV-2 с органами человека [1, 2, 3].

С течением времени и накоплением клинического опыта пациентов до 18 лет с идентифицированной коронавирусной инфекцией стало регистрироваться больше, появились описания случаев тяжелого течения, и уже в январе — феврале 2020 г. в Уханьском госпитале, где лечились 1391 ребенка с COVID-19, зарегистрирован первый смертельный исход мальчика 10 месяцев при явлениях инвагинации и мультиорганной недостаточности [4]. В декабре 2020 г. исследователи из крупнейшего медицинского центра в Турции поделились успешным опытом использования фавипиравира у детей с тяжелыми формами новой инфекции — системным мультивоспалительным синдромом и острым повреждением почек, при этом обозначили, что, вопреки нарушению функции почек, коррекции дозы препарата не требовалось [5]. Позже выявлен факт увеличения частоты выявления вируса SARS-CoV-2 у детей, не привитых против сезонного гриппа, в сравнении с вакцинированными (83% против 17%), появились практические рекомендации по ведению детей с подтвержденными случаями COVID-19 и после перенесенной инфекции [2, 3], описан случай врожденной коронавирусной инфекции новорожденного [6]. Недавно выявлены особенности

более тяжелого течения бактериального воспаления почек у педиатрических пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [7].

Вовлечение почек в инфекционный процесс, вызванный вирусом SARS-CoV-2, варьирует от изолированного мочевого синдрома в виде протеинурии, гематурии, лейкоцитурии, кетонурии, гипер-, гипостенурии, кристаллурии, как по отдельности, так и в комбинациях, до острого повреждения почек (ОПП), установленного в диапазоне частоты от 10% до 60% случаев по данным, представленным разными клиницистами, причем большинство из них отметили тесную взаимосвязь развития ОПП с тяжелым течением инфекционного процесса — развитием системного мультивоспалительного синдрома (МСВ, МСВС) — генерализованной массивной гипервоспалительной реакцией организма на внедрение вируса SARS-CoV-2, проявляющейся стойкой выраженной лихорадкой, кожным синдромом, конъюнктивитом, периферическими отеками, болями в конечностях, симптомами поражения ЖКТ, сердца, головного мозга и др., а также повышением острофазовых показателей, маркеров острого повреждения миокарда [8–11]. В журнале «JAMA» в июне 2021 г. опубликована статья с описанием клинических характеристик 58 детей (25 мальчиков, 33 девочки) в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с педиатрическим мультисистемным синдромом, ассоциированным по времени с SARS-CoV-2, наблюдающихся в 8 больницах Англии в период с 23 марта по 16 мая 2021 г., у 22% из которых диагностировано острое повреждение почек [11].

Сообщения о морфологическом исследовании почек у педиатрических пациентов подтвердили присутствие вирусоподобных частиц в эпителиальных клетках канальцев и цитоплазматических ступках при электронной микроскопии, обнаружен диффузный и сегментарный мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит в прижизненных образцах почечной ткани у 10-летней девочки с инфекцией SARS-CoV-2, манифестировавшей клиническими и лабораторными симптомами геморрагического васкулита с последующим присоединением мочевого синдрома в виде выраженной гематурии и протеинурии нефротического уровня [12]. У второй пациентки 12 лет на 3-й неделе болезни, имеющей повышенный уровень сывороточного креатинина, гипоурикемию, низкомолекулярную (канальцевую) протеинурию, глюкозурию, кетонурию, бета-2-микроглобулинурию, высокий титр SARS-CoV-2-IgG, диагностирован острый тубуло-интерстициальный нефрит; прижизненное исследование почечной ткани показало выраженную нейтрофильную и лимфоплазматическую клеточную инвазию интерстиция с многоочаговым острым повреждением канальцев [12]. Поражение

почек при новой коронавирусной инфекции возможно при непосредственном вовлечении вируса в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) почек, развитии цитокинового шторма, ишемии канальцев и клубочков вследствие генерализованного поражения сосудов, гиперкоагуляции, рабдомиолиза, цепной легочно-почечной патогенетической реакции. Пусковыми механизмами являются обезвоживание вследствие патологических потерь с запуском преренального механизма повреждения, активный синтез провоспалительных цитокинов, запускающих процесс системного воспаления с активацией системы комплимента, повышения проницаемости сосудов, гиповолемии и шока; гемодинамические нарушения как результат миокардиальной дисфункции или миокардита, коинфекции, использование нефротоксичных препаратов. Выраженная гиперкоагуляция как результат коагулопатии, микроангиопатии, микроэмболии на уровне мелких сосудов клубочка служит одним из ключевых звеньев патогенеза нефрита со снижением СКФ, гидремической перегрузкой и развитием нефритического синдрома комплекса. Возникающие изменения гемодинамики в капиллярах канальцевого аппарата, в свою очередь, объясняют и развитие ишемического тубулоинтерстициального нефрита. Подчеркнута роль провоспалительных цитокинов в индуцировании системного воспалительного ответа при COVID-19 и ухудшении почечных исходов [1, 4, 8]. Дисфункция канальцев, развивающаяся чаще других как результат комплексных иммунномедиаторных изменений при новой коронавирусной инфекции, проявляется гипофосфатемией, низкомолекулярной протеинурией, гипоурикемией, нейтральной аминоацидурией, в тяжелых случаях — повышенными калийурезом и гипокалиемией. Значительное увеличение концентрации брадикинина как причины нарушения сосудистого тонуса, водно-солевого обмена, увеличения проницаемости стенок сосудов и концентрации тканевого активатора плазминогена инициирует и повреждение клубочков с микротромбозом, развитием коллаптоидной гломерулопатии [13].

Вовлекаясь в РААС через рецептор АПФ2 (трансмембранный белок I типа), экспрессируемый с различной интенсивностью в верхних и нижних дыхательных путях, сердце, кишечнике, почках, мочевом пузыре, вирус SARS-CoV-2 может непосредственно инфицировать эпителий пузыря и почечных канальцев, подоциты (подоцитопатия), мезангиальные клетки, париетальный эпителий капсулы Боумена, нефроны проксимальных канальцев и клетки собирательных трубочек. Непосредственное цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на почечную ткань может быть причиной фокального сегментарного гломерулосклероза, острого канальцевого некроза [10, 14].

Описаны ситуации дебюта заболеваний почек и мочевого пузыря у пациентов с положительным тестом на инфекцию SARS-CoV-2. Так, в 2021 г. Amado Alvarado et al. представили первый зарегистрированный случай мальчика с клинико-лабораторной картиной полного нефротического синдрома, ассоциированного с коронавирусной инфекцией [15].

Представляем собственное клиническое наблюдение ребенка с дебютом нефротического синдрома. Пациентка 11 лет госпитализирована в отделение нефрологии Краевой детской клинической больницы (КДКБ) г. Читы 27.10.2021 г. из района Забайкальского края с жалобами на редкие мочеиспускания до 2–3 раз в сутки малыми порциями, отеки на лице, голенях, стопах, передней брюшной стенке, паховой области. Состояние при поступлении средней степени тяжести за счет выраженного отека, мочевого синдрома. При оценке объективного статуса отмечены наличие отеков на лице, туловище, конечностях, увеличение в объеме живота, определяемых уровней жидкости при перкуссии в боковых областях, умеренная гепатомегалия. В лабораторных тестах выявлены изменения: гемограмма – относительный нейтрофильный лейкоцитоз, в биохимическом анализе крови – гипопротейнемия до 41 г/л, гипоальбуминемия до 21 г/л, гиперхолестеринемия до 9,1 ммоль/л, гиперфибриногенемия – 7,3 г/л; в анализах мочи – протеинурия 3 г/л в разовой порции, 4,2 г/л – в суточной, умеренная гематурия до 20–25 кл/мкл в поле зрения; по результатам коагулологических тестов – укорочение АЧТВ до 22 с, МЕР – до 0,75. По данным эхографического исследования выявлены диффузные изменения паренхимы почек – увеличение плотности, наличие свободной жидкости в брюшной полости, умеренное увеличение печени, увеличение плотности паренхимы. При поступлении взят мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР, результат оказался положительный. Учитывая данные осмотра, лабораторных, инструментальных исследований, выставлен диагноз: «Нефротический синдром, дебют, активная стадия. Нарушение фильтрационной функции почек. Новая коронавирусная инфекция, вирусидентифицированная, легкой степени тяжести». Для дальнейшего лечения ребенок переведен в Краевую детскую инфекционную больницу (КДИБ) г. Читы, где проводились лабораторный мониторинг (суточная протеинурия при поступлении составила 4 г/л, при выписке мочевого синдром купирован), этиотропное лечение противовирусными препаратами (арбидол, гриппферон), продолжена патогенетическая терапия нефротического синдрома: преднизолон 60 мг/с *per os* ежедневно, гепаринотерапия 150 МЕ/кг/сут в 4 подкожных

введения, 10% альбумин – 200 мл в течение 3 сут с последующими введениями петлевых диуретиков (фуросемид 0,5–1,0 мг/кг). На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: купировались отеки, нормализовались лабораторные показатели крови и мочи, по данным УЗИ почек сохранялись умеренные диффузные изменения паренхимы почек.

После отрицательных тестов на SARS-CoV-2 девочка вновь переведена в отделение нефрологии КДКБ с целью продолжения лечения нефротического синдрома, где в короткие сроки НС окончательно купирован, в связи с чем ребенок выписан на амбулаторное наблюдение с рекомендациями продолжить применение системных глюкокортикостероидов по схеме в альтернирующем режиме со снижением дозы до полной отмены и плановым контрольным обследованием у нефролога через 1–3 месяца. В течение последующих 19 месяцев до настоящего времени обострений НС не последовало, ребенок на контрольное обследование в отделение не явился.

В нашем случае наблюдалась быстрая динамика обратного развития симптомов нефротического синдрома на фоне элиминации вируса SARS-CoV-2 из организма ребенка, отсутствие обострений на фоне снижения дозы глюкокортикостероидов, полной их отмены и по прошествии достаточного количества времени, что нечасто наблюдается, особенно в указанной возрастной группе.

Результат проведенного поиска и представленного случая свидетельствуют о комплексном воздействии группы механизмов коронавируса на почки и подчеркивают необходимость раннего выявления вероятных патологических изменений структуры и функции почек при инфекции COVID-19 и отслеживание возможных последствий в отдаленном периоде.

#### Литература

1. Харитонов, Л.А. COVID-19: уроки педиатрической науки и практики / Л.А. Харитонов, К.И. Григорьев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – № 67(2). – С. 142–152. doi: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–142-152.
2. Богомолова, И.К. Характеристика новой коронавирусной инфекции у детей / И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова, А.А. Бабкин // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 4. – С. 128–136. doi: 10.52485/1998173\_2020\_4\_128.
3. Перегоедова, В.Н. Новая коронавирусная инфекция в практике врача-педиатра / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, А.А. Бабкин // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 4. – С. 112–122. doi: 10.52485/1998173\_2020\_4\_128.
4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
5. Ozsurekci Y, Oygur PD, Gürlevik SL, et al. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe?



Pediatr Nephrol. 2021 Nov; 36(11):3771-3776. doi: 10.1007/s00467-021-05111-x.

6. Карпова, А.Л. Врожденная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2: обзор литературы и первое клиническое наблюдение у недоношенного новорожденного ребенка в России / А.Л. Карпова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2022. — № 101 (1). — С. 209–214. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-1-209-214.

7. Еремеева А.В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) / А.В. Еремеева, В.В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2022. — № 67(2). — С. 100–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108>.

8. Wang X, Chen X, Tang F, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(1): 163-169. doi: 10.1007/s00467-020-04715-z.

9. Саидова, А.Я. Клинические проявления и диагностика COVID-19 у детей / А.Я. Саидова, Д.Т. Ашурова, З.З. Хатамова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2022. — № 67 (2). — С. 28–33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-28-33>.

10. Яровая, Д.В. Патология мочевыделительной системы и ее частота у детей на фоне COVID-19 / Д.В. Яровая [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2023. — № 18(1). — С. 39–49. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-39-49.

11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multi-system Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

12. Serafinelli J, Mastrangelo A, Morello W., et al. Kidney involvement and histological findings in two pediatric COVID-19 patients. *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov; 36(11): 3789-3793. doi: 10.1007/s00467-021-05212-7.

13. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* 2020 Jul; 98(1): 228-231. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006.

14. Выхристенко, Л.Р. Поражение почек при инфекции COVID-19 / Л.Р. Выхристенко [и др.] // Вестник ВГМУ. — 2021. — № 20 (1). — С. 7–23. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.1.7/>.

15. Alvarado A, Franceschi G, Resplandor E, et al. COVID-19 associated with onset nephrotic syndrome in a pediatric patient: coincidence or related conditions? *Pediatric Nephrology.* 2021; 36: 205–207. doi: 10.1007/s00467-020-04724-y.

#### References

1. Haritonova L.A., Grigor'ev K.I. COVID-19: uroki pediatricheskoj nauki i praktiki. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67(2): 142-152. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-142-152.

2. Bogomolova I.K., Peregoedova V.N., Babkin A.A. Harakteristika novoj koronavirusnoj infekcii u detej.

Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2020; 4: 128-136. doi: 10.52485/19986173\_2020\_4\_128.

3. Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Babkin A.A. Novaya koronavirusnaya infekciya v praktike vracha pediatra. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik.* 2021; 4: 112-122. doi: 10.52485/19986173\_2021\_4\_112.

4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.

5. Ozsurekci Y, Oygur PD, Gürlevik SL, et al. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe? *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov; 36(11):3771-3776. doi: 10.1007/s00467-021-05111-x.

6. Karpova A.L., Kovaleva M.A., Karpov N.YU. i dr. Vrozhden'naya infekciya, vyzvannaya virusom SARS-CoV-2: obzor literatury i pervoe klinicheskoe nablyudenie u nedonoshennogo novorozhden'nogo rebenka v Rossii. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo.* 2022; 101 (1): 209-214. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-1-209-214.

7. Eremeeva A.V., Dlin V.V. Osobennosti techeniya ostrogo pielonefrita u detej, perenesshih novuyu koronavirusnuyu infekciyu (COVID-19). *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67(2): 100-108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108>.

8. Wang X, Chen X, Tang F, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(1): 163-169. doi: 10.1007/s00467-020-04715-z.

9. Saidova A.YA., Ashurova D.T., Hatamova Z.Z. Klinicheskie proyavleniya i diagnostika COVID-19 u detej. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022;67(2):28-33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-28-33>.

10. Yarovaya D.V., Bashkina O.A., Krasilova E.V. i dr. Patologiya mochevydelitel'noj sistemy i ee chastota u detej na fone COVID-19. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* 2023; 18(1): 39–49. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-39-49.

11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multi-system Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

12. Serafinelli J, Mastrangelo A, Morello W., et al. Kidney involvement and histological findings in two pediatric COVID-19 patients. *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov; 36(11): 3789-3793. doi: 10.1007/s00467-021-05212-7.

13. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* 2020 Jul; 98(1): 228-231. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006.

14. Vyhristenko L.R., Schastlivenko A.I., Bondareva L.I. i dr. Porazhenie pochek pri infekcii COVID-19. *Vestnik VGMU.* 2021; 20 (1): 7-23. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.1.7/>.

15. Alvarado A, Franceschi G, Resplandor E, et al. COVID-19 associated with onset nephrotic syndrome in a pediatric patient: coincidence or related conditions? *Pediatric Nephrology.* 2021; 36: 205–207. doi: 10.1007/s00467-020-04724-y.

#### Авторский коллектив:

*Батаева Елена Петровна* — доцент кафедры пропедевтики детских болезней Читинской государственной медицинской академии, к.м.н., доцент; тел.: 8(3022)35-43-24, e-mail: Bataeva73@mail.ru

*Богомолова Ирина Кимовна* — заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(3022)35-43-24, e-mail: 997620-f@mail.ru

*Долина Анна Борисовна* — заведующая кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии, к.м.н.; доцент; тел.: 8(3022)35-43-24, e-mail: pedfakultet@yandex.ru

*Опарина Александра Геннадьевна* — ассистент кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии; тел.: 8(3022)35-43-24, e-mail: cherepanova170605@mail.ru



## ВАСИЛИЮ ФЕДОРОВИЧУ УЧАЙКИНУ – 85 ЛЕТ!

В этом году свой **85-летний юбилей** отметил выдающийся ученый, учитель, наставник многих талантливых ученых и специалистов в области инфекционных болезней у детей, академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор **Василий Федорович Учайкин**

Родился 7 декабря 1938 г. в поселке Кедрач района им. Лазо Хабаровского края. В 1962 г. окончил Хабаровский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело», в том же году поступил в ординатуру на кафедре детских инфекций. Здесь был сделан окончательный выбор в пользу работы в области инфекционной патологии у детей, В.Ф. Учайкин активно участвовал в научных изысканиях по этой проблеме, сочетая их с совершенствованием своей педиатрической и педагогической подготовки. В 1964 г. поступил в аспирантуру на кафедре детских инфекций 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова) и через 3 года под руководством академика РАМН Нисевич Нины Ивановны защитил кандидатскую диссертацию на тему «Ангина при острых респираторных заболеваниях у детей», а в 1977 г. — докторскую диссертацию «Тяжелые и злокачественные формы вирусного гепатита у детей». С 1988 г. по 2016 г. — заведующий кафедрой детских инфекций Российского государственного медицинского университета, ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

В 1996 г. избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, в 2000 г. — академиком РАМН (с 2013 г. — академик Российской академии наук). С 2002 г. является президентом Ассоциации педиатров-инфекционистов России.

На протяжении многих лет В.Ф. Учайкин являлся главным детским инфекционистом МЗ РФ, в течение 10 лет — главным педиатром Президентского медицинского центра, председателем Всероссийской проблемной комиссии «Инфекционные болезни у детей» научного совета по педиатрии РАМН. С 2002 г. является главным редактором научно-практического рецензируемого журнала «Детские инфекции».

Результаты фундаментальных научных исследований В.Ф. Учайкина относились к проблемам



разработки этиопатогенеза, клиники и лечения вирусных гепатитов А, В, С, D, G и TTV, изучения поражений печени у детей с соматической патологией, а в последнее десятилетие — к изучению безопасности, реактогенности, иммуногенной активности и профилактической эффективности вакцин против различных инфекций у детей с тяжелыми соматическими заболеваниями, углубленному изучению патогенеза, этиологии, диагностики, особенностей течения, эффективности лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей.

За эти годы Василий Федорович Учайкин создал российскую школу педиатров-инфекционистов, среди его учеников — 19 заведующих кафедрами, под его руководством защищено 23 докторских и 42 кандидатских диссертации.

В.Ф. Учайкин — автор более 500 научных работ, 8 монографий, 7 руководств, 3 учебников, среди них: «Тяжелые и злокачественные формы вирусных гепатитов у детей» (1985); «Инфекционные болезни у детей» (1987) (переведена на испанский язык); «Вирусные гепатиты у детей» (1994); «Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее» (2000); «Инфекционные токсикозы у детей» (2002); «Вирусные гепатиты от А до TTV» (2003); учебник «Инфекционные болезни у детей» (1990; 2015; 2021); два руководства по инфекционным бо-

лезням у детей (1999; 2000), «Руководство по клинической вакцинологии» (2006); «Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей» (2006). Он имеет 12 авторских свидетельств и 3 патента на изобретение, направленных на изучение острых и хронических вирусных гепатитов у детей, вопросов их диагностики и лечения.

В.Ф. Учайкин — дважды лауреат Премии Совета Министров РФ (1996, 2003), а также дважды — академической премии имени Н.Ф. Филатова за лучшую монографию по педиатрии (1983, 2007); является лауреатом РГМУ за лучшую научно-ис-

следовательскую работу по инфекционным болезням. Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2 степени. В 2007 г. В.Ф. Учайкин стал почетным лауреатом духовной премии «Призвание» за большой вклад в развитие педиатрии.

Василий Федорович удивительно сочетает в себе научный потенциал с такими человеческими качествами, как оптимизм, жизнелюбие и жизнерадостность, доброта и взаимопомощь. Он всегда превращает кафедральные поздравления в настоящий праздник с шутками, веселыми историями, наполненными оптимизмом и позитивом.

***Дорогой Василий Федорович!  
Мы, Ваши сотрудники и ученики, очень Вас любим  
и благодарим за активное участие в жизни кафедрального коллектива  
и желаем Вам крепкого здоровья!***

## ТЕРЕНТИЮ МИХАЙЛОВИЧУ ЗУБИКУ – 90 ЛЕТ!

**3 января 2024 г.** исполняется **90 лет** профессору, полковнику медицинской службы в отставке, заслуженному врачу Российской Федерации **Терентию Михайловичу Зубику**.

Терентий Михайлович родился в г. Скала-те Тернопольской области (Украина) 3 января 1934 года. Окончил Ивано-Франковский медицинский институт в 1959 г. С 1959 по 1965 г. служил в войсках. В 1965–1967 гг. – начальник инфекционного отделения Военно-полевого госпиталя. С 1968 по 1987 г. – на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии (ВМедА) последовательно в качестве адъюнкта, преподавателя и старшего преподавателя. После демобилизации из ВС с 1987 по 1991 г. возглавлял кафедру инфекционных болезней Ивано-Франковского государственного медицинского университета. С 1992 г. – профессор кафедры инфекционных болезней ВМедА, врач-инфекционист клиники инфекционных болезней академии.

Главные направления научных исследований Т.М. Зубика – разработка клинико-патогенетических принципов и методов интенсивной терапии инфекционных больных, организация медицинской помощи тяжелым инфекционным больным в военных лечебных учреждениях. Он одним из первых в стране стал заниматься интенсивной терапией инфекционных больных. Им впервые были выделены, изучены и систематизированы клинико-патогенетические синдромы критических состояний при различных инфекциях. Научные исследования и богатый личный врачебный опыт были обобщены в докторской диссертации «Интенсивная терапия инфекционных больных в военных лечебных учреждениях (критические состояния, содержание, организация интенсивного лечения)» (1987). Разработанная концепция неотложной помощи и интенсивной терапии инфекционных болезней способствовала существенному снижению летальности от инфекций в ВС РФ.

Большой вклад профессор Т.М. Зубик внес в разработку алгоритмов дифференциальной диагностики инфекционных болезней, в частности, лихорадок неясной этиологии.

Участник ликвидации холеры в Каракалпакской АССР (1985), организации медицинской помощи тяжелым больным комариным энцефалитом



и другими инфекциями в Центральном госпитале Лаоса (1980), проведения противочумных мероприятий среди советских специалистов в Анголе (1981); работал в составе научно-практической экспедиции в Камбодже по организации и проведению противомаларийных мероприятий (1982).

Автор около 200 научных трудов, в том числе соавтор монографий «Дифференциальная диагностика инфекционных болезней» (1991, 1999), «Руководства по инфекционным болезням» (1996, 2000, 2003, 2011), а также руководства для врачей «Избранные вопросы терапии инфекционных больных» (2005). Опыт многолетней научно-практической работы в клинике по интенсивной терапии инфекционных больных подытожен в монографии «Интенсивная терапия инфекционных больных» (2010).

Награжден серебряной медалью ВМедА им. С.М. Кирова «С. Боткин. Достоинному врачу академии» (2004). В 2007 г. присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии и редколлегии «Журнала инфектологии» сердечно поздравляют Терентия Михайловича с Юбилеем, желают здоровья, бодрости духа и еще многих лет жизни!



## ПАМЯТИ КУРБАНА АИТОВИЧА АИТОВА

**2 октября 2023 г.**, на 77-м году жизни, скоропостижно **скончался** профессор кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Республики Бурятия **Курбан Аитович Аитов**.

Курбан Аитович Аитов родился 15 ноября 1946 г. в селе Кельтеминар Турткульского района Каракалпакской АССР. После окончания сельской национальной восьмилетней школы в 1962 г. поступил в медицинское училище г. Ташауза. В 1965 г. начал трудовую деятельность в качестве фельдшера сельского медпункта. В том же году принимал активное участие в ликвидации крупнейшей эпидемии холеры в этом регионе. В 1967 г. приехал в г. Иркутск и устроился на работу лаборантом кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского института. В ноябре 1968 г. был призван в ряды Советской армии и отслужил два года фельдшером зенитно-ракетного полка. После демобилизации в 1970 г. поступил слушателем на первые открывшееся подготовительное отделение при Иркутском государственном медицинском институте, а после его окончания был зачислен на первый курс лечебного факультета.

В период учебы принимал активное участие в общественной жизни института в качестве профорга группы, курса, члена студенческого профкома.

Трудовую деятельность в качестве врача-инфекциониста и педагога начал с 1 марта 1978 г., сначала ординатором, а с 1980 г. — и ассистентом кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского института. По совместительству работал также врачом городской инфекционной больницы. Одновременно работал над выполнением кандидатской диссертации на тему «Некоторые показатели липидов сыворотки крови при различных формах рожи», которую успешно защитил в 1992 г. в г. Москве (научный руководитель — академик РАМН, профессор Н.Д. Ющук).

С первого дня работы ассистентом кафедры К.А. Аитов постоянно курировал инфекционную службу районов Иркутской области и Усть-Ордынского Бурятского автономного округа. До 1995 г. ежегодно по линии санавиации вылетал на ликвидацию эпидемических вспышек в районы Иркутской области, где проводил врачебные семинары и конференции по актуальным вопросам инфекционных болезней.



Много лет являлся консультантом-инфекционистом Городской клинической больницы № 1 г. Иркутска, Иркутской областной больницы, факультетских клиник Иркутского государственного медицинского университета и поликлиники УВД Иркутской области.

В 1994 г. стал одним из инициаторов создания и бессменным редактором ежеквартального научно-практического издания «Журнал инфекционной патологии».

К.А. Аитов принимал активное участие в организации и проведении научно-практических конференций для практических врачей по актуальным вопросам инфектологии с изданием материалов конференций. Был ответственным редактором этих конференций. С 1998 г. являлся бессменным председателем правления Ассоциации инфекционистов и госпитальных эпидемиологов Иркутской области. В течение ряда лет был членом диссертационного совета по эпидемиологии, инфекционным болезням и вирусологии.

В 2005 г. К.А. Аитов успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Природно-очаговые клещевые инфекции Прибайкалья» (научные консультанты академик РАМН, д.м.н., профессор В.И. Злобин и д.м.н., профессор И.В. Малов). Являясь профессором кафедры, Курбан Аитович много сил и энергии отдавал организации учебного процесса: руководил студенческим научным кружком на кафедре, издавал методические рекомендации и пособия для студентов и практических врачей. Он уделял большое внимание изучению и сохранению исторического наследия: им были написаны и изданы книги к 80-летнему, 90-летнему и 100-летнему

юбилеям кафедры инфекционных болезней, а также к юбилею инфекционной больницы.

В различных журналах и сборниках, в том числе и зарубежных, им опубликовано, в том числе и в соавторстве, более 480 научных работ. Является автором 30 рационализаторских предложений. Им издано 9 учебных пособий и 12 методических рекомендаций для студентов и практических врачей. Выступал с докладами на более чем 145 научно-практических конференциях, конгрессах, симпозиумах и семинарах международного и регионального уровня. Под его руководством выполнено и защищено 8 кандидатских диссертаций.

С момента создания Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в 2008 г. Курбан Аитович стал одним из самых активных его членов, участвовал во всех мероприятиях общества, вовлекал в его работу новых членов. При его активном участии в организации состоялись конференции общества в Иркутске и неоднократно в Узбекистане. За свою подвижническую деятельность он в числе первых удостоился награждения медалью в честь Почетного президента Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням академика РАН В.И. Покровского.

За все годы учебы и работы Курбан Аитович был награжден многими почетными грамотами и наградами университета, профсоюзных организаций, администрации и Министерства здравоохранения Иркутской области и Республики Бурятия за активную общественную работу, а также различных других предприятий и учреждений за активное консультативно-диагностическую и лечебную работу. В течение 8 лет К.А. Аитов являлся членом Общественной палаты Иркутской области и работал в комиссиях по здравоохранению и национальным вопросам, а также членом Совета по национальным вопросам при губернаторе Иркутской области.

Он являлся членом правления Национального научного общества инфекционистов России, главой Сибирско-Туркменского национально-культурного центра «Байкал». Указом Президента Туркменистана Г.М. Бердымухамедова в 2012 г. удостоен «Почетного серебряного знака» Гуманитарной ассоциации туркмен мира.

К.А. Аитов пользовался большим уважением и любовью среди своих коллег – профессорско-преподавательского состава Иркутского государственного медицинского университета, врачей и среднего медперсонала инфекционной больницы, студентов, а также со стороны многочисленных пациентов. Курбан Аитович воспитал троих сыновей, у него двое внуков и правнук.

В своей последней книге, посвященной 100-летию кафедры инфекционных болезней, Курбан Аитович написал: «О работе на кафедре могу сказать следующее: во-первых, я благодарен судьбе, что в 1967 г. я оказался в Иркутске и после службы в рядах Советской армии смог поступить в Иркутский государственный медицинский институт на лечебный факультет. После окончания института я попал в прекрасный коллектив кафедры инфекционных болезней, где окружали меня исключительно добрые и отзывчивые люди. Видимо, под их влиянием в дальнейшем формировалось мое мировоззрение и мое становление как врача, как человека. Сегодня меня на кафедре окружают мои ученики, которые стали высококвалифицированными специалистами и замечательными педагогами. Меня радует их успех, я горжусь ими! Я им очень благодарен!».

Светлая память о Курбане Аитовиче Аитове навсегда сохранится в сердцах его родных, друзей, коллег, больных и просто людей, знавших этого прекрасного человека.

## ПАМЯТИ НИКОЛАЯ ДМИТРИЕВИЧА ЮЩУКА

**17 октября 2023 г.**, на 83-м году жизни, скончался академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, почетный профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» **Николай Дмитриевич Ющук**.

Николай Дмитриевич родился 22 декабря 1940 г. в деревне Оводы Брестской области Белоруссии. Свою трудовую деятельность он начал в 1958 г. в шахтерском городе Черемхово Иркутской области. В 1966 г. окончил лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института, затем клиническую ординатуру при кафедре инфекционных болезней, совмещал учебу с работой медбрата в клиниках института. Уже в клинической ординатуре проявились исключительные организаторские способности Николая Дмитриевича, в силу которых сразу после ординатуры он был назначен на должность главного врача городской инфекционной больницы.

Стремление к научному поиску привели Н.Д. Ющук в Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Минздрава СССР, и в 1969 г. он был зачислен на должность младшего научного сотрудника. В 1972 г. защитил диссертационную работу на тему «Некоторые показатели функционального состояния тонкой кишки у больных острой дизентерией». Продолжил работу по изучению клинико-патогенетических аспектов течения острых кишечных инфекций и в 1980 г. успешно защитил докторскую диссертацию «Функционально-морфологическое состояние кишечника при сальмонеллезной инфекции».

С 1987 г. научная и практическая деятельность Николая Дмитриевича была связана с Московским медицинским стоматологическим институтом им. Н.А. Семашко (ММСИ, ныне МГМСУ им. А.И. Евдокимова). Он возглавил кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии. Впоследствии работал в должности проректора, затем ректора университета, а в 2007 г. он был избран президентом МГМСУ им. А.И. Евдокимова.



Один из ведущих специалистов в области инфекционных болезней в стране, Николай Дмитриевич стоял у истоков формирования отечественной школы инфекционистов. Он является основателем нового научного направления — изучения патогенеза инфекционных болезней на субклеточном и молекулярном уровнях. Особое внимание Николай Дмитриевич уделял вопросам использования современных молекулярно-биологических методов диагностики, совершенствованию патогенетической терапии наиболее значимых инфекционных болезней и методов их прогнозирования. Под его руководством на базе кафедры была создана лаборатория патогенеза инфекционных болезней. В своей работе академик Н.Д. Ющук использовал комплексный подход в проведении научных исследований инфекционных патологий, особенно у тяжелых пациентов, и всегда прислушивался к мнению коллег других врачебных специальностей.

В широкой профессиональной деятельности Николая Дмитриевича следует особо выделить педагогический аспект его работы, один из важнейших компонентов которого — сочетание традиционных и внедрение новых технологий в учебный процесс. Главным итогом многолетней педагогической деятельности стало обобщение накопленного опыта и издание под редакцией академика РАН Н.Д. Ющук многочисленных учебно-методических пособий, среди которых можно выделить неоднократно переизданный учебник по инфекционным болезням, Национальное руководство по инфекционным болезням, выдержавшее 2 переиздания. За цикл трудов «Учебно-методическое обеспечение обра-

зовательного процесса по подготовке медицинских кадров по специальности «Инфекционные болезни» коллектив авторов под руководством академика Н.Д. Ющука в 2012 г. стал лауреатом премии Правительства РФ в области образования.

Николай Дмитриевич Ющук — автор более 800 научных работ, в том числе монографий, учебников, руководств, справочников, учебно-методических пособий. Под его руководством защищены 24 докторские и 73 кандидатские диссертационные работы.

Н.Д. Ющук входил в состав редколлегии журналов «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Инфекционные болезни», ЖМЭИ, «Лечащий врач», «Кремлевская медицина», «Вестник Росздравнадзора».

Жизненный путь Николая Дмитриевича Ющука был отмечен выдающимися достижениями, а его многогранная профессиональная и общественная деятельность общепризнаны. Николай Дмитриевич Ющук — заслуженный деятель науки РФ. Он трижды лауреат премий Правительства РФ в области науки и образования, награжден ордена-

ми «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, «Знак Почета», Дружбы, Почета, Александра Невского, почетной грамотой Президента РФ, медалями и другими знаками отличия.

Николай Дмитриевич был талантливым ученым, блестящим педагогом, признанным авторитетом в системе медицинского образования и здравоохранения. Исключительное сочетание таких качеств, как неиссякаемая энергия, требовательность к себе, принципиальность, позволило ему сохранить высокое призвание врача, ученого и педагога. Умение разглядеть способности человека и личный пример мотивировали коллег к профессиональному росту.

Его энергия, организаторские способности и жизненная позиция смогли претворить в практику общественного здравоохранения новые открытия в области инфектологии, направленные на укрепление здоровья и общественного потенциала России.

Уход Николая Дмитриевича — это большая утрата не только для его семьи и коллег, но и для всей российской науки и медицины.



## ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ЗА 2023 ГОД

ТОМ 15, № 1, 2023

### Обзор

Стома И.О.

Вакцинация как стратегия преодоления антимикробной резистентности: свежий взгляд на известную проблему..... 5

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

Современные представления о патогенетических механизмах фиброза печени ..... 16

### Оригинальное исследование

Козырев Е.А., Григорьев С.Г., Бабаченко И.В., Орлов А.В., Мартенс Э.А., Никитина Е.В., Александрова Е.В., Марченко Н.В., Новохионов Д.Ю., Орлова Е.Д.

Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей с использованием логистической регрессионной модели..... 25

Полкова М.И., Уткин О.В., Соболева Е.А., Филатова Е.Н., Брызгалова Д.А., Сахарнов Н.А.

Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр 1-го типа, у госпитализированных детей ..... 36

Жанибеков Ж.Ж., Чухляев П.В., Хавкина Д.А., Ахмедова М.Д., Руженцова Т.А.

Значение амбулаторной этиотропной терапии у пациентов, госпитализированных с COVID-19 ..... 48

Сарыглар А.А., Донгак С.О., Иброхимова А.Д., Новак К.Е., Эсауленко Е.В.

Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С в Республике Тыва ..... 55

Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Юшина Е.Ю., Холин А.В., Раздьяконова И.В., Власов Н.Н.

Дифиллоботриоз: вопросы диагностики, терапии, профилактики ..... 61

Нагибина М.В., Бессараб Т.П., Венгеров Ю.Я., Мазус А.И., Тишкевич О.А., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.С., Тугланова Б.М.

Листерийный менингоэнцефалит как оппортунистическое заболевание при ВИЧ-инфекции ..... 68

Оленькова О.М., Ковтун О.П., Лагерева Ю.Г., Бейкин Я.Б.

Динамика изменения иммунологических показателей у взрослых с COVID-19 ..... 78

Панько Е.С., Жаворонок С.В., Соловчук А.М., Панько С.С., Панько С.В.

Предикторы длительности стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса, вызванного COVID-19 ..... 86

Скирга Т.А., Борисова О.Ю., Борисова А.Б., Комбарова С.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Петрова М.С., Кафарская Л.И.

Определение противокклюзных антител у школьников с длительным кашлем ..... 93

Галимова С.Ш., Мочалов К.С., Абдрахманова Н.И., Коблев А.Р., Куфтерина А.Д., Галимов К.Ш., Богрова Е.С., Галимова Э.Ф.

Цитокиновый профиль пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью ..... 101

### Эпидемиология

Хоанг В.Т., Кузин А.А., Зобов А.Е., Зобова А.А.

Особенности системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями в Социалистической Республике Вьетнам ..... 108

### Клинический случай

Свистунов В.В., Макарова А.Е., Цинзерлинг В.А.

Случай успешного лечения диссеминированного пневмоцистоза с поражением легких и тонкой кишки у ВИЧ-инфицированного пациента ..... 115

Пшеничная Н.Ю., Гопаца Г.В., Сергеева Т.В.

Редкие клинические формы хронического бруцеллеза ..... 121

Никишов О.Н., Кузин А.А., Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н., Мальцев О.В., Козлов К.В., Антоничев Е.А., Никишов С.Н., Сигидаев А.С.

Атипичное течение парвовирусной В19 инфекции при сочетанном инфицировании (клиническое наблюдение) ..... 126

Рубис Л.В., Екимова О.В.

Редкие клинические случаи туляремии ..... 134

Хроника ..... 139

Правила для авторов ..... 145

ТОМ 15, № 2, 2023

### Проблемная статья

Сигоренко С.В., Лобзин Ю.В., Реннерт В., Никитина Е.В., Цветкова И.А., Агеев В.А., Мартенс Э.А., Калиногорская О.С., Ардышева А.Т., Баязитова А.Т., Бикмиева А.В., Болгарова Е.В., Бржозовская Е.А., Веренцова И.В., Гирина А.А., Захарова Ю.А., Илларионова Т.В., Исаева Г.Ш., Климашина А.В., Ковалишена О.В., Козеева Т.Г., Маянский Н.А., Немировченко И.А., Поздеева И.В., Салина В.А., Соколова Н.А., Томрачева Л.В., Тюрин Ю.А., Фельдблюм И.В., Широкова И.Ю., Скрипковская С.М., Александрова А.Е.

Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины ..... 6

### Обзор

Тараскина А.Е., Фролова Е.В., Шагривова О.В., Секретарева О.В., Васильева Н.В.

Роль иммунного гомеостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в развитии инвазивного аспергиллеза легких ..... 14

Прилепская Д.Р., Домонова Э.А.

Систематический обзор. Современные представления об инфекции, вызываемой *Betapolyomavirus hominis* ..... 24

Васильев В.В., Рогозина Н.В., Маркин И.В.  
Современные представления о механизмах развития  
врожденной цитомегаловирусной инфекции ..... 35

**Оригинальное исследование**

Сагалова О.И., Агоньева В.С., Зотов С.В., Гусев Д.А.,  
Стребкова Е.А., Гальбрайт Р.Б., Морозов В.Г.,  
Хаертынова И.М., Красильникова И.В., Санникова И.В.,  
Бхагат А., Миленин Д.О., Ефремова А.П.  
Эффективность комбинации глекапревир/пибрентасвир у  
пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусами  
генотипов 1 – 6, в рутинной клинической практике в России 47

Михайлов А.О., Соколов С.А., Плехова Н.Г., Симакова А.И.,  
Бениова С.Н., Петухова С.А., Мачтарева Е.С., Бегарева А.С.  
Клинические проявления астенического синдрома после  
коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 ..... 60

Erika Martining Wardani, Riezky Faisal Nugroho,  
Difran Nobel Bistara, Lono Wijayanti, Siti Nurhasina  
Characteristics, Clinical Manifestations, Length  
of Hospitalization and Nutritional Status  
of COVID-19 patients ..... 68

Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Семенова А.В.,  
Буланьков Ю.И., Некрасов В.Н., Мишакова Ю.В.,  
Аксёнов С.В., Воронкова О.В., Самойлов К.В., Бужак Н.С.  
Оценка прогностических факторов для дифференциальной  
диагностики между моно- и микст-инфекцией лихорадочной  
формы клещевого энцефалита ..... 74

Орлова Е.Д., Бабаченко И.В., Тян Н.С., Козырев Е.А.,  
Алексеева Л.А.  
Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций  
нижних дыхательных путей у детей ..... 84

Кригер Е.А., Самогова О.В., Щепина И.В., Шагров Л.Л.,  
Звездина Ю.М.  
Гуморальный иммунитет к новой коронавирусной инфекции  
и уровень витамина D у медицинских работников ..... 93

Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В.,  
Горелик Е.Ю., Скрипченко Е.Ю., Жирков А.А.,  
Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е.  
Диагностическое и прогностическое значение  
нейронспецифичной енолазы и белка S-100  
при вирусных энцефалитах у детей ..... 105

Черноземева Е.А., Мекаева Н.В., Архипова Л.И.,  
Федуняк И.П., Пшенай-Северин Е.Д., Басина В.В.,  
Андреева И.В., Эсауленко Е.В., Погромская М.Н.  
Особенности клинического течения COVID-19  
у людей, живущих с ВИЧ ..... 114

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

Новикова А.Ф., Кокорев Д.А., Константинов Д.Ю.,  
Попова Л.Л.  
Влияние противовирусной терапии на снижение риска  
развития метаболического синдрома у больных  
хроническим гепатитом С ..... 132

**Эпидемиология**

Рубис Л.В., Екимова О.В., Сафонова О.С., Чевская В.Е.  
Сходство и различия характеристик эпидемического  
процесса клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза . 139

**История**

Перминова Л.А., Малахова Ж.Л., Иванов И.Б.,  
Краснова О.Г., Эберт А.Д., Скобей И.Г., Тарасов А.В.  
Гарнизонный лазарет «Йорк» Кёнигсберга: история создания  
и дальнейшего развития инфекционной  
больницы Калининграда ..... 150

**Клинический случай**

Жганов К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Миклуш П.И.,  
Передельский Е.В., Сигорчук С.Н., Кравчук Ю.А.,  
Сигидаев А.С., Дедков В.Г., Конушкалиев А.А.  
Клинический случай тяжелого течения Крымской  
геморрагической лихорадки с длительной персистенцией  
возбудителя в сочетании с клещевым боррелиозом ..... 156

Венев Е.В., Лиознов Д.А., Комиссаров А.Б., Фагеев А.В.,  
Комиссарова К.С., Ёлшин Н.Д., Гусев Д.А.  
Случай сочетанной инфекции оспы обезьян и вируса  
простого герпеса 1 типа ..... 162

**Краткое сообщение**

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

**Некролог**

Памяти Климова Н.Н. .... 167

**Хроника**

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

**Правила для авторов** ..... 172

**ТОМ 15, № 3, 2023**

**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 невралгии лицевого  
нерва у детей и их роль в прогнозировании исходов  
заболевания ..... 39

Городин В.Н., Мойсова Д.А., Суркова А.Д.  
Результаты оценки гемостаза методом тромбозластографии  
у пациентов с COVID-19 ..... 44

*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 исследование..... 51

*Каронова Т.А., 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 стационара ..... 60

*Королюк 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 лет..... 67

*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 Дагестан..... 77

*Щегловитова О.Н., Колобухина Л.В., Бабаянц А.А., Фролова И.С., Исаева Е.И., Кружкова И.С., Самков А.А., Антхият 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 группы..... 83

*Кригер Е.А., Павленко А.В., Есин Ю.П., Архипова А.Л., Ковальчук С.Н., Шагров Л.А., 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., Лабузова Е.А., Соколова Н.В.*  
Сравнительная характеристика пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, у детей..... 110

*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 плода ..... 119

**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-19.. 136

*Гарбузов А.А., Федькина Ю.А., Байракова А.А., Тимченко О.Л., Хавкина Д.А., Руженцова Т.А., Чухляев П.В.*  
Менингит хантавирусной этиологии ..... 141

*Матиевская Н.В., Самойлович Е.О., Семейко Г.В., Гвоздецкий О.В., Юшкевич А.С.*  
Генерализованная Varicella Zoster-инфекция у пациентки с лимфогранулематозом после трансплантации костного мозга: клинико-лабораторная характеристика и генотипирование вируса ..... 146

**Правила для авторов** ..... 152

**ТОМ 15, № 4, 2023**

**Проблемная статья**

*Вильниц А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мазанкова Л.Н., Климова О.И., Ртищев А.Ю., Османов И.М., Маркова К.В., Тхакушинова Н.Х., Мартынова Г.П., Сабитов А.У., Бабик Р.К., Извекова И.Я., Краснов В.В., Сидоренкова Е.В., Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Самогова О.В., Соколовская В.В., Гирина А.А., Курганская А.Ю., Симованьян Э.М., Ким М.А., Рычкова О.А., Ханилова Л.В., Григорьев С.Г.*  
Менингококковая инфекция у детей в период 2012 – 2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня ..... 5

**Обзор**

*Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Переггерий А.А., Фагеев А.В., Лиознов Д.А.*  
Высокопатогенный грипп H5: риски формирования нового пандемического штамма ..... 14

*Рулева А.А., Харит С.М.*  
Вакцинация детей, рожденных раньше срока..... 25

*Попруга К.Э., Макаров В.В.*  
Современные подходы к иммунотерапии инфекции *Clostridioides difficile* ..... 35

*Бабаченко И.В.*  
Эффективность Инозина Пранобекса в лечении и профилактике инфекционных заболеваний (систематический обзор) ..... 42

**Оригинальное исследование**

*Халиуллина С.В., Якупова Ф.М., Насырова Э.И., Михайлова К.В., Раимова Ю.А., Назарова О.А., Анохин В.А.*  
Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей ..... 54

*Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Горчакова О.В., Зубаровская Л.С., Юдинцева О.С., Лиознов Д.А.*  
Реактивация цитомегаловирусной инфекции, инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 типа и Эпштейна – Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей ..... 62

*Ильинских Е.Н., Воронкова О.В., Самойлов К.В., Семенова А.В., Хасанова Р.Р., Буланьков Ю.И., Некрасов В.Н., Петрова Е.И., Колганова Г.Н.*  
Изучение диагностической и прогностической ценности параметров цитокинового профиля, окислительного стресса и цитогенетических нарушений у больных клебселевыми инфекциями ..... 70

*Генатуллина Г.Н., Ясенявская А.А., Цибизова А.А., Самотруева М.А.*  
Прогнозирование риска рецидивирования лепрозного процесса ..... 79

*Феоктистова Е.П., Константинов Д.Ю., Малова Е.С., Балмасова И.П.*  
Очередность инфицирования как фактор риска прогрессирования фиброза печени при коинфицировании вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С ..... 85

*Сарыглар А.А., Исаева О.В., Кичатова В.С., Лопатухина М.А., Потемкин И.А., Карлсен А.А., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.*  
Динамика распространенности маркеров инфицирования вирусом гепатита С у условно здорового населения Республики Тыва..... 95

**Фармакоэкономика**

*Рудакова А.В., Харит С.М., Тихомирова К.К., Лобзин Ю.В.*  
 Фармакоэкономические аспекты гендер-независимой  
 вакцинации подростков против папилломавирусной  
 инфекции в Российской Федерации ..... 102

**Социологическое исследование**

*Корсак Е.С., Воропаев Е.В., Ковалев А.А.,  
 Шаршакова Т.М., Стома И.О.*  
 Кризис COVID-19 как вектор изменений  
 в здравоохранении ..... 110

**Эпидемиология**

*Хоанг В.Т., Кузин А.А., Зобов А.Е., Ха Т.Т., Зобова А.А.*  
 Региональные эпидемиологические особенности  
 инфекционных заболеваний с фекально-оральным  
 механизмом передачи в Социалистической  
 Республике Вьетнам ..... 117

**Обмен опытом**

*Деву Ватма Роситасари, Эрика Мартининг Варгани,  
 Риска Рохмавати, Нур Худаая*  
 Анализ применения приложения «Моя терапия»  
 для улучшения приверженности АРВ людей  
 с ВИЧ/СПИДом в Компеде, Сурабайя ..... 125

**Клинический случай**

*Рымаренко Н.В., Вяльцева Ю.В.*  
 Проблемные вопросы лечения врожденной  
 цитомегаловирусной инфекции – разбор  
 клинических случаев ..... 131

*Самодова О.В., Кригер Е.А., Емельянцева А.В.,  
 Якушева Е.Е., Харитонова К.В.*  
 Фульминантная пурпура – менингококковая инфекция  
 или постспленэктомический сепсис ..... 140

*Батаева Е.П., Богомолова И.К., Долина А.Б.,  
 Опарина А.Г.*  
 Поражение почек у детей при COVID-19  
 (клинический случай) ..... 148

**Хроника** ..... 152

**Перечень статей за 2023 год** ..... 159

**Правила для авторов** ..... 166

**VOLUME 15, № 1, 2023**

**Review**

*Stoma I.O.*  
 Vaccination as a strategy to overcome antimicrobial resistance:  
 a fresh look on a well-known problem ..... 5

*Efremova N.A., Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G.*  
 Modern concepts on pathogenetic mechanisms  
 of liver fibrosis ..... 16

**Original Research**

*Kozyrev E.A., Grigor'ev S.G., Babachenko I.V.,  
 Orlov A.V., Martens E.A., Nikitina E.V.,  
 Aleksandrova E.V., Marchenko N.V., Novokshonov D.Yu.,  
 Orlova E.D.*  
 Differential diagnosis of viral and bacterial  
 community-acquired pneumonia in children using logistic  
 regression ..... 25

*Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A.,  
 Filatova E.N., Bryzgalova D.A., Sakharnov N.A.*  
 The clinical and laboratory characteristics of infectious  
 mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus type 1  
 in hospitalized children ..... 36

*Zhanibekov Zh.Zh., Chukhliaev P.V., Khavkina D.A.,  
 Akhmedova M.D., Ruzhentsova T.A.*  
 The importance of outpatient etiotropic therapy in patients  
 hospitalized with COVID-19 ..... 48

*Saryglar A.A., Dongak S.O., Ibrohimova A.D.,  
 Novak K.E., Esaulenko E.V.*  
 Clinical and epidemiological characteristic of chronic  
 hepatitis C in the republic of Tyva ..... 55

*Potapova T.V., Ermolenko K.D., Yushina E.Yu.,  
 Kholin A.V., Razdiakonova I.V., Vlasov N.N.*  
 Diphyllbothriasis: diagnosis, treatment, prophylaxis ..... 61

*Nagibina M.V., Bessarab T.P., Vengerov Yu.Ya.,  
 Mazus A.I., Tishkevich O.A., Smirnova T.Yu.,  
 Svistunova T.S., Tuglanova B.M.*  
 Listeriosis meningoencephalitis as an opportunistic  
 disease in HIV infection ..... 68

*Olenkova O.M., Kovtun O.P., Lagereva Yu.G., Beikin Ya.B.*  
 Dynamics of changes in immunological parameters  
 in adults with COVID-19 ..... 78

*Pan'ko E.S., Zhavoronok S.V., Solovchuk A.M.,  
 Pan'ko S.S., Pan'ko S.V.*  
 Predictors of length of hospital stay in patients  
 with acute COVID-19 ..... 86

*Skirda T.A., Borisova O.Yu., Borisova A.B.,  
 Kombarova S.Yu., Pimenova A.S., Gadua N.T., Chagina I.A.,  
 Petrova M.S., Kafarskaya L.I.*  
 Determination of anti-pertussis antibodies  
 in schoolchildren with long-term cough ..... 93

*Galimova S.Sh., Mochalov K.S., Abdrakhmanova N.I.,  
 Koblev A.R., Kufferina A.D., Galimov K.Sh.,  
 Bodrova E.S., Galimova E.F.*  
 Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic  
 fever complicated with acute renal failure ..... 101

**Epidemiology**

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



**Clinical Case**

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

*Pshenichnaya N.Yu., Gopatsa G.V., Sergeeva T.V.*  
Rare clinical forms of chronic brucellosis ..... 121

*Nikishov O.N., Kuzin A.A., Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N., Maltsev O.V., Kozlov K.V., Antonichev E.A., Nikishov S.N., Sigidaev A.S.*

Atypical course of parvovirus B19 infection with combined infection (clinical observation) ..... 126

*Rubis L.V., Ekimova O.V.*  
Rare clinical cases of tularemia..... 134

**Chronicle**..... 139

**Instruction to autor** ..... 145

**VOLUME 15, № 2, 2023**

**Problem Article**

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

**Review**

*Taraskina A.E., Frolova E.V., Shadrivova O.V., Sekretareva O.V., Vasilyeva N.V.*  
The role of immune homeostasis in patients with new coronavirus infection (COVID-19) in the development of invasive pulmonary aspergillosis ..... 14

*Prilepskaya D.R., Domonova E.A.*  
A systematic review. Current understanding of the infection caused by *Betapolyomavirus hominis* ..... 24

*Vasil'ev V.V., Rogozina N.V., Markin I.V.*  
Modern concepts of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection development..... 35

**Original Research**

*Sagalova O.I., Adonievа V.S., Zotov S.V., Gusev D.A., Strebkova E.A., Galbraikh R.B., Morozov V.G., Khayertynova I.M., Krasilnikova I.V., Sannikova I.V., Bhagat A., Milenin D.O., Efremova A.P.*  
Effectiveness of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with Chronic HCV-infection Genotypes 1 to 6 in the real-world settings in Russia (EVEREST study) ..... 47

*Mikhailov A.O., Sokotun S.A., Plekhova N.G., Simakova A.I., Beniova S.N., Petukhova S.A., Machtareva E.S., Bedareva A.S.*  
Clinical manifestations of asthenic syndrome after coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 ..... 60

*Erika Martining Wardani, Riezky Faisal Nugroho, Difran Nobel Bistara, Lono Wijayanti, Siti Nurhasina*  
Characteristics, Clinical Manifestations, Length of Hospitalization and Nutritional Status of COVID-19 patients ..... 68

*Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Semenova A.V., Bulankov Yu.I., Nekrasov V.N., Minakova Yu.V., Axyonov S.V., Voronkova O.V., Samoylov K.V., Buzhak N.S.*  
Assessment of prognostic factors for differential diagnostics between mono- and mixed infection of the febrile form of tick-borne encephalitis ..... 74

*Orlova E.D., Babachenko I.V., Tian N.S., Kozyrev E.A., Alekseeva L.A.*  
Clinical and laboratory features of viral lower respiratory tract infections in children ..... 84

*Krieger E.A., Samodova O.V., Schepina I.V., Shagrov L.L., Zvezdina Yu.M.*  
Humoral immunity to new coronavirus infection and vitamin D level in healthcare workers ..... 93

*Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Gorelik E.Yu., Skripchenko E.Yu., Zhirkov A.A., Zheleznikova G.F., Monakhova N.E.*

Diagnostic and prognostic value of neuron-specific enolase and S-100 protein in pediatric viral encephalitis..... 105

*Chernozemova E.A., Mekaeva N.V., Arkhipova L.I., Fedunyak I.P., Pshenay-Severin E.D., Basina V.V., Andreeva I.V., Esaulenko E.V., Pogromskaya M.N.*

Features of the clinical course of COVID-19 in people living with HIV ..... 114

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

*Novikova A.F., Kokorev D.A., Konstantinov D.Yu., Popova L.L.*  
Effects of antiviral therapy on reducing the risk of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C ..... 132

**Epidemiology**

*Rubis L.V., Ekimova O.V., Safonova O.S., Chevskaya V.E.*  
Similarities and differences in the characteristics of the epidemical process tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis ..... 139

**History**

*Perminova L.A., Malakhova J.L., Ivanov I.B., Krasnova O.G., Ebert A.D., Skobei I.G., Tarasov A.V.*  
Garrison hospital «York» Königsberg: history of creation and further development of the infectious hospital of Kaliningrad..... 150

**Clinical Case**

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

*Venev E.V., Lioznov D.A., Komissarov A.B., Fadeev A.V., Komissarova K.S., Yolshin N.D., Gusev D.A.*  
A case of co-infection of monkeypox and herpes simplex virus type 1 ..... 162

**Short Message**

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

**Obituary**

In memory of Klimko N.N. .... 167

**Chronicle**

IX Congress of the Euro-Asian Society  
for infectious infections ..... 168

**Instruction to autor** ..... 172

**VOLUME 15, № 3, 2023**

**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 peadiatric facial neuropathy  
and their role in predicting outcomes ..... 39

*Gorodin V.N., Moysova D.L., Surkova A.D.*  
The results of hemostasis assessment using thromboelastography  
in patients with COVID-19 ..... 44

*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 study ..... 51

*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 patients ..... 60

*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 age ..... 67

*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 Dagestan..... 77

*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 group ..... 83

*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-19 ..... 92

*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., Zobov 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 systems ..... 128

**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-19 ..... 136

*Garbuzov A.A., Fedkina Yu.A., Bairakova A.L.,  
Timchenko O.L., Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A.,  
Chukhlaev 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 genotyping ..... 146

**Instruction to autor** ..... 152

**VOLUME 15, № 4, 2023**

**Discussion article**

*Vilnits A.A., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Mazankova L.N.,  
Klimova O.I., Rtishchev A.Yu., Osmanov I.M., Markova K.V.,  
Tkhakushinova N.H., Martinova G.P., Sabitov A.U., Babik R.K.,  
Izvekova I.Ya., Krasnov V.V., Sidorenkova E.V., Borisova O.V.,  
Bochkareva N.M., Samodova O.V., Sokolovskaya V.V.,  
Girina A.A., Kurganskaya A.Yu., Simovanyan E.M., Kim M.A.,  
Rychkova O.A., Khanipova L.V., Grigorev S.G.*  
Meningococcal infection in children in the period  
2012 – 2021. Main results of a retrospective  
multicenter study, issues of the day ..... 5

**Review**

*Danilenko D.M., Komissarov A.B., Perederiy A.A., Fadeyev A.V.,  
Lioznov D.A.*  
Highly pathogenic influenza H5: risks of a new pandemic  
strain developing ..... 14

*Ruleva A.A., Kharit S.M.*  
Vaccination of premature newborns ..... 25

*Popruga K.E., Makarov V.V.*  
Modern approaches to the immunotherapy  
of Clostridioides difficile ..... 35

*Babachenko I.V.*  
Effectiveness of inosine pranobex in the treatment  
and prevention of infectious diseases (system review ..... 42

**Original Research**

*Khaliullina S.V., Yakupova F.M., Nasyrova E.I., Mikhailova K.V., Raimova Yu.A., Nazarova O.A., Anokhin V.A.*  
Liver damage in infectious mononucleosis in children ..... 54

*Antonova T.V., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Zubarovskaya L.S., Yudincheva O.S., Lioznov D.A.*  
Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus, and Epstein-Barr virus infections after hemapoietic stem cell transplantation in children ..... 62

*Ilyinskikh E.N., Voronkova O.V., Samoylov K.V., Semenova A.V., Hasanova R.R., Bulankov Yu.I., Nekrasov V.N., Petrova E.I., Kolganova G.N.*  
Study of the diagnostic and prognostic value of parameters of cytokine profile, oxidative stress and cytogenetic abnormalities in patients with tick-borne infections..... 70

*Genatullina G.N., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Samotrueva M.A.*  
Prediction of the risk of recurrence of the leprosy process ..... 79

*Feoktistova E.P., Konstantinov D.Yu., Malova E.S., Balmasova I.P.*  
Contagious order as a risk factor for liver fibrosis progression in co-infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses ..... 85

*Saryglar A.A., Isaeva O.V., Kichatova V.S., Lopatukhina M.A., Potemkin I.A., Karlsen A.A., Ilchenko L.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.*  
Dynamic changes in the prevalence of markers of hepatitis C virus infection among the conditionally healthy population of the Tyva Republic ..... 95

**Pharmacoeconomics**

*Rudakova A.V., Kharit S.M., Tikhomirova K.K., Lobzin Yu.V.*  
Cost-effectiveness of gender neutral vaccination of adolescents against human papillomavirus infection in the Russian Federation ..... 102

**Sociological research**

*Korsak K.S., Voropaev E.V., Kovalev A.A., Sharshakova T.M., Stoma I.O.*  
The COVID-19 crisis as a vector for changes in healthcare ..... 110

**Epidemiology**

*Hoang V.T., Kuzin A.A., Zobov A.E., Ha T.T., Zobova A.A.*  
Regional epidemiological features of infectious diseases with fecal-oral transmission in the socialist republic of Vietnam..... 117

**Experience exchange**

*Devy Vatma Rositasari, Erika Martining Wardani, Riska Rohmawati, Nur Hidaayah*  
Analysis of the application of «My therapy application» to the compliance of drinking (ARV) in HIV/AIDS people in Kompeda, Surabaya..... 125

**Clinical case**

*Rymarenko N.V., Vyaltseva Y.V.*  
Challenging problems of congenital cytomegalovirus infection therapy: case study ..... 131

*Samodova O.V., Krieger E.A., Emel'yancev A.V., Yakusheva E.E., Haritonova K.V.*  
Purpura fulminans – meningococcal infection or postsplenectomy sepsis..... 140

*Bataeva E.P., Bogomolova I.K., Dolina A.B., Oparina A.G.*  
Kidney damage in children with COVID-19 (clinical observation)..... 148

**Chronicle..... 152**

**List of Papers, 2023 ..... 159**

**Instruction to autor ..... 166**

## 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](http://www.translit.ru). Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

10. На отдельном листе указываются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается резюме (аннотация) статьи на русском и английском



языках (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель, материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме! Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках (не более 8) в порядке значимости.

12. Текст оригинального исследования должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные

и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

#### **Примеры:**

##### *Книга с одним автором*

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

##### *Книга с двумя авторами*

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

##### *Книга с тремя авторами*

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

##### *Книга с четырьмя авторами и более*

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

*Глава или раздел из книги*

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

*Книги на английском языке*

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

*Глава или раздел из книги на английском языке*

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

*Диссертация и автореферат диссертации*

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

*Диссертация и автореферат диссертации на английском языке*

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

*Из сборника конференций (тезисы)*

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных 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. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

*Из журнала*

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

*Из журнала на английском языке*

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

*Из газеты*

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

*Патент*

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

*Патенты на английском языке*

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

*Ссылки на интернет-источники*

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

**Примеры:**

*Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)*

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

*Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)*

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

*Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на*

*английский язык, выходные данные транслитерируются)*

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

*Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)*

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

*Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)*

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk ]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto: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).





# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД 16-17 АПРЕЛЯ 2024

Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1  
(гостиница «Cosmos Saint-Petersburg Pulkovskaya Hotel»)

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»
- Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский конгресс»

## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Респираторные инфекции, грипп, COVID-19
- ВИЧ-инфекция
- Вирусные гепатиты
- Нейроинфекции
- Кишечные инфекции
- Клещевые инфекции
- Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний
- Актуальные паразитарные инвазии
- Инфекционные болезни в практике акушера-гинеколога
- Хирургия и инфекционные болезни
- Инфекционные болезни, нефрология и диализ
- Ревматология и инфекции
- Фармакотерапия современных инфекций
- Медицина критических состояний при инфекционных болезнях
- Эфферентные методы лечения в практике инфекционного стационара
- Лучевые технологии в диагностике инфекционных болезней
- Лабораторная диагностика в современной инфектологии
- Профилактика ИСМП

Программа предстоящей конференции предусматривает multidisciplinary обсуждение результатов современных исследований и новых достижений в области диагностики и лечения различных инфекционных болезней у взрослых и детей, презентацию лучших практик оказания комплексной медицинской помощи инфекционным больным, обмен знаниями и опытом среди специалистов широко круга смежных специальностей из Санкт-Петербурга и других городов России.

Документация по мероприятию представлена  
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Подробнее о мероприятии –  
на сайте [botkin.congress-ph.online](http://botkin.congress-ph.online)



ОО «Человек и его здоровье»  
+7 (812) 677 31 16  
[welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru)  
[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)



ООО «Медицинский конгресс»  
+7 (931) 358 17 50  
[medcoevent@gmail.com](mailto:medcoevent@gmail.com)

