

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

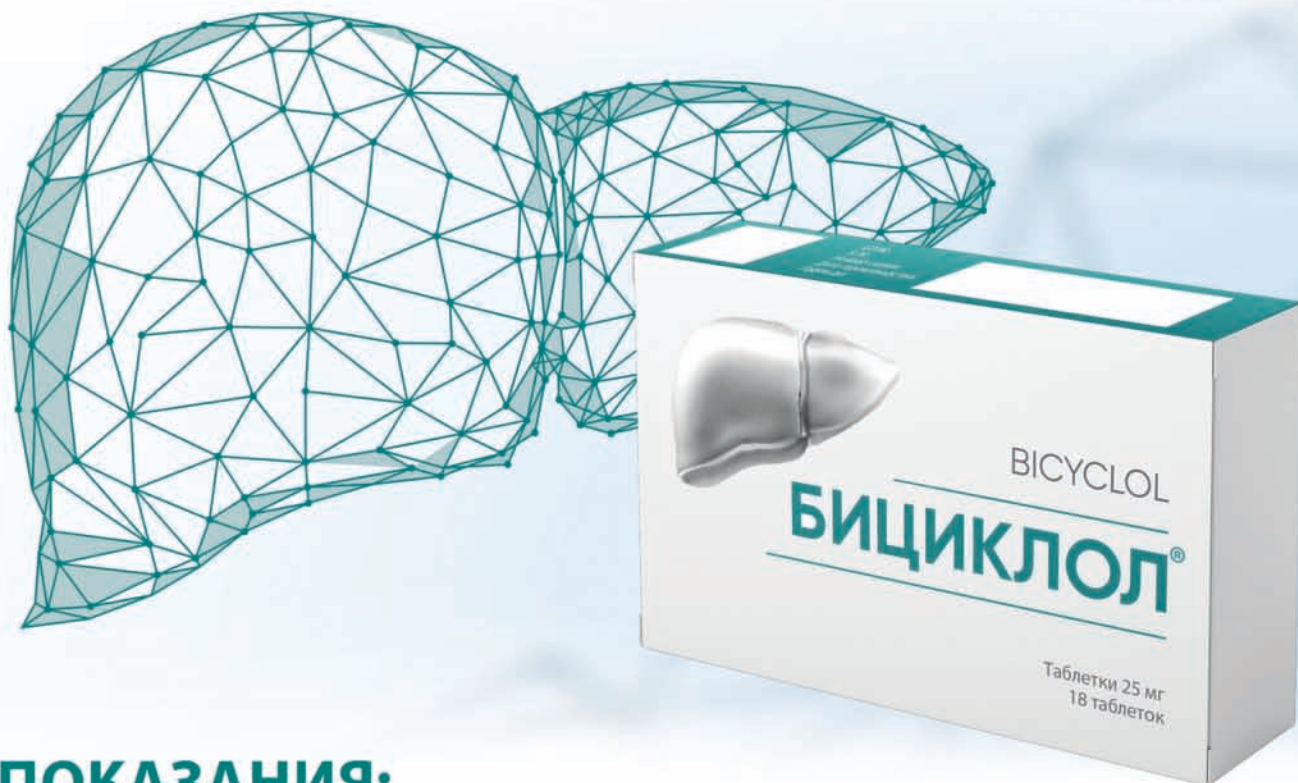
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 17 №1, 2025

БИЦИКЛОЛ®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ*
И ДОКАЗАННЫМ АНТИФИБРОТИЧЕСКИМ** ДЕЙСТВИЕМ



ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ
- ✓ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С
- ✓ АЛКОГОЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ
- ✓ ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:

ВНУТРЬ.
ПО 25 – 50 МГ 3 РАЗА В ДЕНЬ ПОСЛЕ ЕДЫ.
КУРС ЛЕЧЕНИЯ.
ОТ 12 НЕДЕЛЬ ДО 6 МЕСЯЦЕВ.



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

*Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Регистрационный номер: ЛП-003144 от 19.08.2020 г.

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом.

**Han Y, Shi JP, Ma AL, Xu Y, Ding XD, Fan JG. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose. Clin Drug Investig. 2014 Jan;34(1):1-7. doi: 10.1007/s40261-013-0136-3. PMID: 24081374.

Полная инструкция лекарственного препарата для медицинского применения БИЦИКЛОЛ доступна на сайте: www.bicyclol.com



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД 15-16 АПРЕЛЯ 2025

Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1 // ст. м. «Московская»
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
- 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 обсуждение в мультидисциплинарном формате результатов современных достижений в области профилактики, диагностики и лечения различных инфекционных болезней у взрослых и детей, презентацию передовых практик оказания комплексной медицинской помощи инфекционным больным в амбулаторных и стационарных условиях, обмен знаниями и опытом среди специалистов из различных регионов России.

Документация по мероприятию представлена
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Подробнее о мероприятии – на сайте
bb.congress-ph.online



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 31 16
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ОО «Медицинский конгресс»
+7 (931) 358 17 50
medcoevent@gmail.com





XVII Международная конференция **БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2025**

5-6 июня 2025 года, Санкт-Петербург, Отель "Airportcity Plaza"

Дорогие коллеги и друзья!

Приглашаем Вас принять участие в XVII Международной конференции «БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2025», которая состоится с 5 по 6 июня в Санкт-Петербурге.

Традиционно в работе конференции примут участие ведущие специалисты в области гепатологии. В ходе выступлений будут обсуждаться современные технологии диагностики и лечения заболеваний печени, классификации и особенности терапии, а также последние новости в этой области. Обсуждаемые вопросы отражают не только академический интерес, но и практическую значимость предлагаемых методов.

Встреча с представителями профессионального сообщества дает возможность выработать общие принципы ведения пациентов и совместно обсудить сложные клинические случаи, а также способствует нахождению общих путей для решения вопросов лечения.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



ICS INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 677 31 56
welcome@congress-ph.ru



XI КОНГРЕСС ЕВРО-АЗИАТСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ,

посвященный 80-й годовщине Победы
в Великой Отечественной войне 1941-1945 г.г.

18-20.05.2025
Санкт-Петербург



НИИ гриппа
им. А.А. Смородинцева

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Правительство Санкт-Петербурга
Отделение медицинских наук РАН
Санкт-Петербургское отделение РАН
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Комитет по науке и высшей школе Санкт-Петербурга
ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России
МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»
АНО «Медфармразвитие»
ООО «Майс Партнер»
ООО «Медицинские конференции»



Очно и онлайн

Для получения полной
информации о XI Конгрессе
сканируйте QR-код



<https://ipoeasid.ru/>

Конгресс включен в план научно-практических
мероприятий Минздрава России на 2025 год

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 17, №1, 2025

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. профессор 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. профессор 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)

академик УзАН д.м.н. профессор

Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

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

профессор Прати Д. (Италия)

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

академик РАН

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

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

академик РАН

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

академик РАН

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

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

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. Издаётся 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**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 Kovelenuov A.Yu.

M.D. professor 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. professor 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)

member of the Uzbekistan Academy of Sciences 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)

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Гриценко В.А., Мигачева Н.Б., Усенко Д.В., Ермоленко К.Д.*
Пробиотики в терапии острых кишечных инфекций у детей (обзор научных публикаций)5
- Филаева Н.А., Бабаченко И.В., Курова Н.Н.*
Влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологию коклюша (обзор литературы)15
- Кукурика А.В.*
Эффективность и безопасность лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Систематический обзор и мета-анализ.....26

Оригинальное исследование

- Баранова Н.И., Ащина Л.А., Кулиева О.А., Болгова А.И.*
Связь полиморфизма генов цитокинов с риском развития и тяжестью течения COVID-1936
- Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Жирков А.А., Вильниц А.А., Железникова Г.Ф., Жданов К.В.*
Нейроиммуноэндокринные дисфункции при бактериальном гнойном менингите у детей.....46
- Петрова М.С., Тюрин И.Н., Борисова А.Б., Борисова О.Ю., Леонтьева Н.И., Антипят Н.А., Самков А.А.*
Клиническая характеристика коклюша в период подъема заболеваемости.....53
- Баракина Е.В., Иванов Д.О., Резник В.А., Редькина М.В., Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Суховецкая В.Ф., Каплина Т.А., Булина О.В.*
Трудности диагностики инфекционных болезней у детей в амбулаторных условиях60
- Ермолаева Ю.А., Юн В.Э., Самойлова Ю.Г., Пономарева Д.А., Олейник О.А.*
Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей на территории Томской области в период начала пандемии67
- Тян Н.С., Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Жданов К.В.*
Клинико-лабораторная характеристика кори у детей в Санкт-Петербурге в период подъема заболеваемости 2023 – 2024 гг.76
- Козлов К.В., Мухтаров Р.М., Жданов К.В., Сукачев В.С., Саулевич А.В., Ляшенко Ю.И., Буланьков Ю.И.*
Динамика психоэмоционального состояния пациентов с хроническим гепатитом С (F1 – F3) на фоне терапии препаратом бичиклол81

Дискуссия

- Басова А.В., Комкова Г.Н., Тогузаева Е.Н.*
Пропаганда вакцинации в России: возможные пути совершенствования90

CONTENTS

Review

- Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Gritsenko V.A., Migacheva N.B., Usenko D.V., Ermolenko K.D.*
Probiotics in the treatment of acute intestinal infections in children (Review of scientific publications)5
- Filaeva N.A., Babachenko I.V., Kurova N.N.*
The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of whooping cough (review of literature).....15
- Kukurika A.V.*
Efficacy and safety of treatment of HIV-associated multidrug-resistant tuberculosis. Systematic review and meta-analysis26

Original Research

- Baranova N.I., Ashchina L.A., Kulieva O.A., Bolgova A.I.*
The association of cytokine gene polymorphisms with the development and course of COVID-1936
- Alekseeva L.A., Bessonova T.V., Zhirkov A.A., Vilnits A.A., Zheleznikova G.F., Zhdanov K.V.*
Neuroimmunoendocrine dysfunctions in case of bacterial purulent meningitis in children46
- Petrova M.S., Tyurin I.N., Borisova A.B., Borisova O.Yu., Leontieva N.I., Antipyat N.A., Samkov A.A.*
Clinical characteristics of pertussis during the period of rising incidence.....53
- Barakina E.V., Ivanov D.O., Reznik V.A., Red'kina M.V., Timchenko V.N., Chernova T.M., V.F., Kaplina T.A., Bulina O.V.*
Difficulties in diagnosing infectious diseases in children in outpatient settings.....60
- Ermolaeva Yu.A., Yun V.E., Samoilova Yu.G., Ponomareva D.A., Oleynik O.A.*
Clinical and-laboratory characteristic of COVID-19 in children during the onset of the pandemic in the Tomsk region67
- Tian N.S., Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Zhdanov K.V.*
Clinical and laboratory characteristics of measles in children in St. Petersburg during a rise in incidence 2023 – 2024.....76
- Kozlov K.V., Mukhtarov R.M., Zhdanov K.V., Sukachev V.S., Saulevich A.V., Lyashenko Yu.I., Bulankov Yu.I.*
The dynamic of psycho-emotional condition in patients with chronic HCV infection (F1-F3) treated with bicyclol.....81

Discussion

- Basova A.V., Komkova G.N., Toguzayeva E.N.*
Vaccination promotion as a responsibility of the Russian authorities90

Эпидемиология

- Токаревич Н.К., Исаева Г.Ш., Кармоков И.А.,
Баимова Р.Р., Гречишкина Д.И., Лызенко И.С.,
Рябико Е.Г., Фрейлихман О.А., Халилов Э.С.,
Гилязутдинова Г.Ф., Исаева Р.А., Савицкая Т.А.,
Трифонов В.А., Патяшина М.А.
Серопревалентность среди жителей республики
Татарстан к возбудителю лихорадки Ку –
Coxiella burnetii98

Фармакоэкономика

- Рудакова А.В., Полибин Р.В., Харит С.М.,
Вильниц А.А., Лобзин Ю.В.
Эффективность затрат на ревакцинацию
6-летних детей против коклюша107

Клинический случай

- Лысенко Г.Э., Козлов К.В., Крюков Е.В., Шахманов Д.М.,
Арсеньев В.Г., Лахин Р.Е., Любимов А.В., Селькина А.А.
Аденовирусная инфекция и анти-БМК болезнь
(синдром Гудпасчера): клинический случай114

- Сайфуллин М.А., Махинова Е.С., Зверева Н.Н.,
Морозов В.А., Волобуева Е.А., Богомоллова А.А.,
Тюрин И.Н.
Нетравматический разрыв селезенки
при ветряной оспе120

- Чернышева О.О., Потемкина М.С., Смирнова Т.Ю.,
Давыдова И.В., Гаджихулиева М.М.
Клиническое наблюдение первичного
(изолированного) перикардита, вызванного
N. meningitidis125

- Левина А.С., Скрипченко Н.В., Голева О.В.
Инфекция или аутовоспалительное заболевание?
Трудности дифференциальной диагностики
на примере носителя Q705K варианта гена NLRP3130

- Токарева Е.В., Дружинина Т.А., Левашова О.А.,
Рыбас Р.В., Можарова Е.В., Юрмашева Ю.С.,
Сысоева А.С.
Клинический случай менингоэнцефалита,
вызванный ахлорофилловой водорослью
Prototeca spp.136

- Хроника143

- Правила для авторов149

Epidemiology

- Tokarevich N.K., Isaeva G.Sh., Karmokov I.A.,
Baimova R.R., Grechishkina D.I., Lyzenko I.S.,
Riabiko E.G., Freylikhman O.A., Khalilov E.S.,
Gilyazutdinova G.F., Isaeva R.A., Savitskaya T.A.,
Trifonov V.A., Patyashina M.A.
Prevalence of *Coxiella burnetii* infection (the causative
agent of Q-fever) in the residents of the republic
of Tatarstan98

Pharmacoeconomics

- Rudakova A.V., Polibin R.V., Kharit S.M.,
Vilnitz A.A., Lobzin Yu.V.
Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination
of 6-year-old children107

Clinical Case

- Lysenko G.E., Kozlov K.V., Kryukov E.V., Shakhmanov D.M.,
Arsentiev V.G., Lahin R.E., Lyubimov A.V., Selkina A.A.
Adenovirus infection and anti-GBM disease
(Goodpasture syndrome): a clinical case114

- Sayfullin M.A., Makhinova E.S., Zvereva N.N.,
Morozov V.A., Volobueva E.A., Bogomolova A.A.,
Tyurin I.N.
Atraumatic splenic rupture with acute
Varicella-Zoster infection (chickenpox)120

- Chernysheva O.O., Potemkina M.S., Smirnova T.Yu.,
Davydova I.V., Gadzhikulieva M.M.
Primary (isolated) meningococcal pericarditis caused
by *N. meningitidis*: case report125

- Levina A.S., Skripchenko N.V., Goleva O.V.
Infection or autoinflammatory disease? Difficulties
of differential diagnosis on the example of a carrier
of the Q705K variant of the NLRP3 gene130

- Tokareva E.V., Druzhinina T.A., Levashova O.A.,
Rybas R.V., Mozharova E.V., Yurmasheva Yu.S.,
Sysoeva A.S.
A clinical case of meningoencephalitis caused
by *achlorophyllum aquaticum Prototeca spp.*136

- Chronicle143

- Instruction to autor149



ПРОБИОТИКИ В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ)

Ю.В. Лобзин^{1,2}, А.В. Горелов^{3,4}, В.А. Гриценко⁵, Н.Б. Мигачева⁶, Д.В. Усенко³, К.Д. Ермоленко^{1,7}

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

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

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁵ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург, Россия

⁶ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Probiotics in the treatment of acute intestinal infections in children (Review of scientific publications)

Yu.V. Lobzin^{1,2}, A.V. Gorelov^{3,4}, V.A. Gritsenko⁵, N.B. Migacheva⁶, D.V. Usenko³, K.D. Ermolenko^{1,7}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁵ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg, Russia

⁶ Samara State Medical University, Samara, Russia

⁷ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Острые кишечные инфекции остаются одной из актуальных проблем здравоохранения. Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей значительно выше, чем у взрослых. Несмотря на значительное разнообразие возбудителей острых кишечных инфекций, в патогенезе болезни значительную роль играет состав микробиоценоза кишки. Проведен анализ публикаций в системах PubMed, EM BASE и Web of Science с декабря 2000 по июнь 2024 г., осветивших исследования по клиническому применению пробиотиков при острых кишечных инфекциях у детей.

Анализ литературных данных свидетельствует, что лечение и профилактика острых кишечных инфекций служат наиболее достоверным показанием к применению пробиотиков, в том числе в отношении детей. В настоящий момент существуют достоверные подтверждения эффективности пробиотических штаммов как при лечении, так и при профилактике кишечных инфекций. На основании систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований установлено, что применение пробиотиков способствует сокращению продолжительности и тяжести симптомов острых кишечных инфекций. Наиболее значимые эффекты продемонстрированы в отношении терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии. Оценка эффективности пробиотиков при профилактике эпизодов диареи варьирует в зависимости от

Abstract

Acute intestinal infections (AII) remain one of the pressing health problems. The incidence of AII in children is significantly higher than in adults. Despite the significant diversity of AII pathogens, the composition of the intestinal microbiocenosis plays a significant role in the pathogenesis of the disease. An analysis of publications in the PubMed, EM BASE and Web of Science systems from December 2000 to June 2024 was carried out, covering studies on the clinical use of probiotics for AII in children.

The analysis of the literature data shows that the treatment and prevention of AII are the most reliable indication for the use of probiotics, including in relation to children. At present, there is reliable evidence of the effectiveness of probiotic strains both in the treatment and prevention of intestinal infections. Thus, the results of numerous studies have confirmed that probiotics are a safe means used both for the prevention and treatment of AII. They are one of the key components of the pathogenetic therapy of AII in children. Based on systematic reviews and randomized controlled trials, it has been established that the use of probiotics helps to reduce the duration and severity of AII symptoms. The most significant effects have been demonstrated in relation to the treatment of AII of viral etiology. Evaluation of the effectiveness of probiotics in the prevention of diarrhea episodes varies depending on the etiology of the pathogen, age, concomitant pathology and immune status of patients, which indicates the need for further research in this area. The problems

этиологии возбудителя, возраста, сопутствующей патологии и иммунного статуса пациентов, что говорит о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области. Таким образом, результаты многочисленных исследований подтвердили, что пробиотики являются безопасным средством, применяемым как для профилактики, так и для лечения острых кишечных инфекций. Они являются одним из ключевых компонентов патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. Не до конца решенными остаются проблемы с дозировкой и длительностью пробиотической терапии при различных нозологических формах острых кишечных инфекций у детей. Дальнейшего изучения требуют мультиштаммовые пробиотики.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, дисбиоз, пробиотики.

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются одной из актуальных проблем здравоохранения, приводя к значительному социальному, медико-биологическому и экономическому ущербу, как в нашей стране [1, 2], так и во всем мире [3]. Заболеваемость кишечными инфекциями у детей значительно выше, чем у взрослых, причем наибольшее количество регистрируемых случаев приходится на детей в возрасте до 7 лет [4, 5]. Среди этиологических факторов ОКИ выделяют бактериальные (сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии, эшерихии, иерсинии), вирусные (рота-, норо-, энтеро-, аденовирусы, астро-, корона-, калицивирусы), грибковые (рибы рода *Candida*) и протозойные возбудители (лямблии, амебы, балантидии, изоспоры, крипто-, микроспоридии) [1, 6].

Несмотря на значительное разнообразие возбудителей ОКИ, в патогенезе болезни значительную роль играет состав микробиоценоза кишки. Воздействие возбудителя одновременно с проводимой для его элиминации терапией ведет к нарушению кишечного микробиоценоза и развитию дисбиотических нарушений [7, 8]. Это обуславливает значимость коррекции данных нарушений путем назначения пробиотиков. На сегодняшний день именно пробиотическая терапия рассматривается в качестве одного из ключевых элементов комплексного лечения пациентов с ОКИ любой этиологии.

Лечение ОКИ является основной и наиболее изученной сферой применения пробиотических препаратов. Пробиотики могут быть эффективными как при лечении, так и при профилактике ОКИ. Рост устойчивости кишечных патогенов к действию антибиотиков определяет необходимость поиска новых методов их терапии, одним из которых может быть применение пробиотиков.

with the dosage and duration of probiotic therapy for various nosological forms of AII in children remain not fully resolved. Multi-strain probiotics require further study.

Key words: intestinal microflora, dysbiosis, probiotics.

Цель исследования — оценить эффективность применения пробиотиков в лечении и профилактике ОКИ у детей.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ литературных данных, представленных в научных системах PubMed, EM BASE и Web of Science, Trip с декабря 2000 г. по июнь 2024 г., посвященных клиническому применению пробиотиков при ОКИ у детей.

Согласно определению, предложенному в 2001 г. ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватном количестве оказывают положительное влияние на здоровье хозяина [9]. Большинство пробиотиков — это бактерии, представляющие нормальную микрофлору человека, продуцирующие молочную кислоту (бифидобактерии и лактобактерии) [10]. Также для этой роли могут применяться дрожжевые *Saccharomyces spp.* и некоторые штаммы *Escherichia coli*.

Перед применением в клинической практике бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными методами с обязательным определением их функциональной активности. Безопасность пробиотических штаммов должна быть подтверждена в исследованиях *in vitro*, *in vivo* на животных и в 1-й фазе клинических исследований [11, 12]. Только штамм с расшифрованным механизмом действия, эффективность которого доказана, по меньшей мере, в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), может быть отнесен к группе пробиотиков [12].

Пробиотики широко применяются пациентами самостоятельно и назначаются врачами в клинической практике. Попытки воздействовать на микробиоценоз кишечника с целью получения положительных эффектов на здоровье человека имеют долгую историю. Еще И.И. Мечников в 1910 г.

в знаменитом труде «Этюды оптимизма» предлагал использовать кисломолочные продукты для омоложения и продления жизни, видя в этом ключ к здоровому долголетию. С 1930-х гг. начали разрабатываться лекарственные препараты, содержащие лакто- и бифидобактерии, которые могут использоваться при широком спектре заболеваний человека.

Механизмы воздействия пробиотиков при ОКИ

Положительное воздействие пробиотиков на микробиоценоз кишки осуществляется посредством следующих механизмов [13–19]:

1. Предотвращение адгезии микроорганизмов (конкуренция за сайты связывания на эпителиальных клетках кишки).
2. Конкуренция за пищевой субстрат с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.
3. Синтез важнейших нутриентов: аминокислот (аргинин, триптофан, тирозин, цистеин и др.), витаминов (группа В, К), летучих (короткоцепочечных) жирных кислот, биоаминов (гистамин, серотонин, пиперидин, ГАМК), гормональноактивных веществ (норадреналин, стероиды), антиоксидантов (витамин Е, глутатион).
4. Продукция антимикробных субстанций (бактериоцины, лизоцим, проглутамат, пероксид, кислоты).
5. Утилизация пищевых субстратов – переваривание пищи за счет активизации пристеночного пищеварения, синтеза ферментов.
6. Продукция цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины).
7. Стимуляция иммунного ответа (усиление синтеза *slgA*, *IgG*, повышение синтеза цитокинов макрофагами и Т-клетками, усиление фагоцитоза).
8. Участие в переваривании пищи (продукция ферментов, отвечающих за гидролиз клетчатки, белков, жиров, крахмала, деконъюгацию желчных кислот).
9. Снижение клеточной проницаемости (фосфорилирование белка межклеточных соединений).
10. Повышение синтеза муцина (стимуляция гена *MUC-3*).
11. Препятствование микробному декарбонизированию пищевого гистидина и повышению количества гистамина, уменьшению антигенной нагрузки за счет защиты стенки кишки от проникновения антигенов в кровь.

Использование данных механизмов в лечении ОКИ – основная и наиболее традиционная сфера применения пробиотических препаратов. На сегодняшний день проведена масса клинических исследований по оценке эффективности пробиотиков для различных групп детей: при нозокомиальных и внебольничных ОКИ, при ОКИ в разви-

вающихся и развитых странах, при ОКИ вирусной и бактериальной этиологии.

При развитии ОКИ у большинства пациентов возникает необходимость коррекции нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15]. Проведенный в 2010 г. мета-анализ, включающий результаты 63 рандомизированных контролируемых испытаний, показал, что использование пробиотиков достоверно сокращает сроки купирования диареи (в среднем на 24,8 ч) и частоту стула, причем данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности [20].

Помимо положительного влияния на систему микробиоценоза ЖКТ, еще одним важным терапевтическим эффектом, позволяющим рекомендовать пробиотики при ОКИ, является их положительное воздействие на муциновый слой слизистой оболочки ЖКТ. На фоне течения инфекционного процесса наблюдается изменение физических характеристик данного барьера – снижение вязкости муцина за счет разрушения дисульфидных связей между цистеиновыми мостиками суперструктуры этого геля, что может приводить к транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в ткани. Эти процессы развиваются под действием патогенных микроорганизмов, выделяющих ферменты, разрушающие слизь (муциназа, гиалуронидаза, нейраминидаза). Длительное изменение физических свойств муцинового слоя, в том числе в постинфекционном периоде, повышает риск развития воспалительных заболеваний кишечника [21]. Пробиотические штаммы как микроорганизмы, относящиеся к компонентам нормальной микрофлоры ЖКТ человека, а также продукты их обмена оказывают потенцирующее действие на состояние муцинового слоя посредством целого ряда механизмов (табл. 1).

В 2023 г. рабочей группой Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) был опубликован меморандум на основе анализа систематических обзоров и результатов рандомизированных контролируемых исследований, в котором к рекомендованным для применения при ОКИ у детей штаммам отнесены *Lactocaseibacillus rhamnosus* G, *Saccharomyces boulardii*, *Limosilactobacillus reuteri* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus* [15].

Оценка эффективности пробиотиков при терапии ОКИ постоянно обновляется. В нескольких исследованиях было показано, что *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG (LGG) сокращает продолжительность и тяжесть ОКИ вирусной этиологии [23, 33, 34]. В 2023 г. был опубликован мета-анализ, посвященный применению стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками для лечения острой диареи у детей (табл. 2).

Таблица 1

Эффекты пробиотиков при ОКИ [15, 22–32]

Пробиотический штамм / пребиотик / синбиотик	Рекомендуемая доза	УД	Комментарии
Пробиотики	—	1	Профилактика диареи длительностью более 48 ч Снижение средней продолжительности диареи
<i>L. rhamnosus</i> GG	>10 ¹⁰ КОЕ/день, в течение 5–7 дней	1	Уменьшение продолжительности диареи, продолжительности госпитализации и частоты стула
<i>S. boulardii</i>	250–750 мг/день, в течение 5–7 дней	1	Уменьшение продолжительности диареи
<i>L. reuteri</i> DSM 17938	От 1×10 ⁸ до 4×10 ⁸ КОЕ /день, в течение 5–7 дней	1	Уменьшение продолжительности диареи
<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 + <i>L. reuteri</i> DSM 12246	2×10 ¹⁰ КОЕ каждый штамм/день, в течение 5 дней	2	Уменьшение продолжительности диареи
<i>B. lactis</i> B94	5×10 ¹⁰ КОЕ/день, в течение 5 дней	3	Сокращение продолжительности острой водянистой диареи
<i>L. paracasei</i> B21060 + олигосахариды	2,5×10 ⁹ КОЕ + 500 мг + 700 мг соответственно 2 раза в день в течение 5 дней	2	Уменьшение продолжительности диареи
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1×10 ⁹ КОЕ 2 раза в день в течение 5 дней	1	Уменьшение продолжительности диареи
<i>L. rhamnosus</i> strains 573L/1; 573L/2; 573L/3	1,2×10 ¹⁰ КОЕ 2 раза в день в течение 5 дней	3	Сокращение продолжительности диареи при ротавирусной инфекции
<i>L. delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (LMG- P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, LMG-P 17500)	10 ⁹ КОЕ, 10 ⁹ КОЕ, 10 ⁹ КОЕ, 5×10 ⁸ КОЕ /доза, в течение 5 дней	4	Уменьшение продолжительности диареи
<i>B. lactis</i> Bi-07, <i>L. rhamnosus</i> HN001, and <i>L. acidophilus</i> NCFM	1,0×10 ¹⁰ КОЕ 1 раз в день в течение всего периода диареи + 7 дней	4	Уменьшение продолжительности диареи и сокращение пребывания в больнице

УД — уровень достоверности.

Таблица 2

Препараты, эффективные для лечения острого гастроэнтерита и острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей [22, 24, 35–41]

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УД
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (NK1, NK2, NK5, NK12) + кефиран	К	10 ⁷ КОЕ /0,4 мг 1–3 раза в день, 6–10 дней, вместе с лечением	Снижение длительности симптомов ОКИ, представленной преимущественно острым гастроэнтеритом	2
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	СП	5×10 ⁹ КОЕ 2 раза в день, 5 дней, монотерапия	Снижение длительности диареи и уменьшение времени пребывания в стационаре при остром гастроэнтерите	1
	К, СП	5×10 ⁹ КОЕ 2 раза в день, 5–10 дней, монотерапия	Сокращение длительности и тяжести симптомов ОКИ	2
<i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I 1572 (DG) + ФОС 5,2 г	СФ	5×10 ⁹ КОЕ 1 раз в день, 12 дней, вместе с лечением	Снижение длительности заболевания и необходимости в приеме спазмолитиков	2
<i>Enterococcus faecium</i> ENCfa-68, <i>Bifidobacterium longum</i> BB-46	К	2×10 ⁷ КОЕ 4 раза в день, 3–7 дней, вместе с лечением	Уменьшение продолжительности интоксикации, вялости, снижения аппетита, рвоты, метеоризма, лихорадки и диареи при ОКИ	1
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 + <i>Bifidobacterium</i> BB-12	К	2×10 ⁹ КОЕ 1 раз в день, 7 дней, вместе с лечением	Снижение длительности диареи и уменьшение времени пребывания в стационаре при остром гастроэнтерите	2

ЛФ — лекарственная форма; СП — саше-пакеты; К — капсулы; СФ — сироп во флаконах, УД — уровень достоверности.

LGG и *S. boulardii* получили статус «настоятельно рекомендуемых» на основе обширных исследований. В то же время применение *Enterococcus faecium* SF68 было не рекомендовано у детей, несмотря на его положительные клинические эффекты из-за риска передачи плазмидных генов резистентности к ванкомицину. Доказательная база для других пробиотических штаммов оказалась недостаточной для формирования однозначных рекомендаций в соответствии с критериями доказательности ESPGHAN [39].

Использование пробиотиков, содержащих лактобактерии, привело к наиболее значительному сокращению продолжительности диареи по сравнению с пробиотиками, содержащими другие микроорганизмы. Также наблюдалось уменьшение количества дефекаций на 1,6 в сутки по сравнению с контрольной группой, причем наибольший эффект был достигнут при использовании LGG [23, 34]. При анализе рекомендаций других ассоциаций обращает на себя внимание частое упоминание LGG в качестве потенциального элемента комбинированной терапии острых кишечных инфекций (ОКИ). Рекомендации CDC (США), признавая положительные эффекты пробиотической терапии, предоставляют родителям пациента право самостоятельно решать вопрос о приеме ребенком пробиотика. Также в ряде документов отмечается необходимость использования больших доз пробиотических препаратов. В частности, было показано уменьшение длительности вирусывыделения при назначении высоких доз *Lactocaseibacillus rhamnosus* [42].

Терапевтическая эффективность *Lactobacillus acidophilus* LA-5 в комплексной терапии острых «водянистых» диарей, преимущественно ротави-

русной этиологии, была изучена в сравнительном исследовании у 136 детей в возрасте до 3 лет. Применение данного пробиотика приводило к достоверному сокращению длительности диспепсических явлений, способствовало нормализации состава микробиоты кишечника и повышало частоту элиминации возбудителя (антигена ротавируса) в 1,3 раза [30]. В исследовании J. Vanderhoof et al., в которое было включено 200 детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет, установлено, что профилактический прием лактобацилл на 80% снижает риск развития диареи, вызванной ротавирусами [43].

В научной литературе, опубликованной в РФ, рядом авторов была установлена клиническая эффективность пробиотика, содержащего *L. acidophilus* (штаммы NK1, NK2, NK5, NK12) и кефиран, в отношении ОКИ у взрослых и детей [44–46].

Также стоит отметить, что на фоне проводимой антибактериальной терапии при ОКИ может развиваться антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), которая может быть обусловлена различными причинами. Имеются убедительные доказательства эффективности применения штамма LGG при лечении ААД [47, 48].

Применение пробиотиков для профилактики острых кишечных инфекций

Профилактическое действие пробиотиков в отношении ОКИ изучалось в большом количестве исследований (табл. 3). Коллектив британских исследователей ещё в 2002 г. показал, что применение пробиотиков приводит к активации иммунных клеток лимфоидной ткани, ассоциированной с микробиотой [49].

Таблица 3

Препараты, эффективные для профилактики ОКИ у детей [26, 50–55]

Штамм	ЛФ	Эффективность	Механизм действия	Рекомендуемая доза	УД
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus GG</i>	К, П, Ж	Профилактика диарей, связанной с антибиотиками, ротавирусной инфекции	Увеличение продукции слизистого слоя, конкурентное подавление патогенов	5–10×10 ⁹ КОЕ в день	2
<i>Saccharomyces boulardii</i>	К, П	Устойчивость к инфекциям желудочно-кишечного тракта	Ингибирование адгезии патогенов, улучшение функции кишечного барьера	250–500 мг 2 раза в день	2
<i>Lactocaseibacillus casei</i>	К, П	Профилактика диарей, вызванной инфекциями	Поддержка иммунного ответа, модуляция микробиоты	1–10×10 ⁹ КОЕ в день	3
<i>Bifidobacterium lactis</i>	К, П	Снижение риска кишечных инфекций	Улучшение барьерной функции кишечника, стимуляция пролиферации клеток иммунной системы	1–10×10 ⁹ КОЕ в день	3
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	К, П	Уменьшение симптомов кишечных инфекций	Конкуренция с патогенами за место и питание	1–10×10 ⁹ КОЕ в день	2
<i>Enterococcus faecium</i>	К, П	Профилактика заболеваний, связанных с кишечной инфекцией	Выработка антимикробных веществ, улучшение баланса микробиоты	1–10×10 ⁹ КОЕ в день	4

ЛФ – лекарственная форма; К – капсулы; П – порошок, Ж – жидкость, УД – уровень достоверности.

Группы индийских и российских исследователей в аналогичных по дизайну исследованиях продемонстрировали снижение частоты диарейных заболеваний и ускорение прибавки веса у детей на фоне применения пробиотиков [37, 54].

Европейское и Северо-Американское педиатрические общества пришли к консенсусу о недостаточной доказательности в поддержку использования обогащенных пробиотическими штаммами детских смесей или кисломолочных продуктов, а также других лекарственных форм для профилактики ОКИ. Более того, Европейское общество детской гастроэнтерологии и питания (ESPHGAN) охарактеризовало данные об эффективности пробиотиков как неубедительные [15, 56]. По рекомендации Американской академии педиатрии использование пробиотиков может быть эффективным у детей определенных групп, таких как дети, нуждающиеся в долгосрочной медицинской помощи или длительное время находящиеся в закрытых коллективах, центрах по уходу или медицинских организациях [56].

Одним из наиболее перспективных пробиотиков считают *Lactocaseibacillus rhamnosus* LGG. Ряд исследований указывают на снижение риска развития ротавирусной инфекции при приеме пробиотиков, содержащих LGG [42, 57]. По мнению Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов и продуктов питания, только в одном исследовании, проведенном H. Szajewska et al., выявлено позитивное влияние LGG на частоту развития и длительность ОКИ у госпитализированных детей [16]. В мета-анализе, подготовленном этой же группой ученых, было показано, что по сравнению с плацебо назначение LGG госпитализированным детям позволяет снизить общую частоту нозокомиальных ОКИ, в том числе ротавирусной инфекции, в 2,7 раза [15].

Высокую эффективность показало применение симбиотических бифидобактерий при профилактике нозокомиальной инфекции у детей первого года жизни. Их использование значительно снижало риск возникновения внутрибольничной диареи у госпитализированных младенцев [54]. Так, группа японских ученых продемонстрировала положительные эффекты *Bifidobacterium breve* у детей на фоне иммуносупрессии, вызванной химиотерапией в связи с онкологическими заболеваниями: после введения пробиотика уменьшалось число кишечных осложнений и частота вынужденного назначения антибактериальных препаратов из-за избыточного роста условно-патогенной анаэробной флоры [58].

Таким образом, результаты многочисленных исследований подтвердили, что пробиотики являются безопасным средством, применяемым как для профилактики, так и для лечения ОКИ. Они

являются одним из ключевых компонентов патогенетической терапии ОКИ у детей. На основании систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований установлено, что применение пробиотиков способствует сокращению продолжительности и тяжести симптомов ОКИ. Наиболее значимые эффекты продемонстрированы в отношении терапии ОКИ вирусной этиологии. Оценка эффективности в пробиотиков при профилактике эпизодов диареи варьирует в зависимости от этиологии возбудителя, возраста, сопутствующей патологии и иммунного статуса пациентов, что говорит о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области. Не до конца решенными остаются проблемы с дозировкой и длительностью пробиотической терапии при различных нозологических формах ОКИ у детей. Дальнейшего изучения требуют мультиштаммовые пробиотики.

Литература

1. Потапова Т., Ермоленко К., Холин А., Сталевская А., Гордеева С., Раздьяконова И. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Санкт-Петербурге на фоне пандемии COVID-19 // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 37-44.
2. Applegate J. A., Fischer Walker C. L., Ambikapathi R., Black R. E. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children // BMC public health. – 2013. – Т. 13. – С. 1-8.
3. Moon R. C., Bleak T. C., Rosenthal N. A., Couturier B., Hemmert R., Timbrook T. T., Brown H., Fang F. C. Epidemiology and Economic Burden of Acute Infectious Gastroenteritis Among Adults Treated in Outpatient Settings in US Health Systems // The American Journal of Gastroenterology. – 2023. – Т. 118, № 6. – С. 1069.
4. Сергеев В. И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 14-19.
5. Подколзин А.Т., Курочкина Д.Е., Шипулин Г.А. Сезонные и территориальные особенности распределения заболеваемости ротавирусной инфекцией в РФ // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 52-54.
6. Усенко Д., Горелова Е. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: возможности диагностики и терапии // Медицинский совет. – 2017. № 9. – С. 86-92.
7. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management // Therapeutic advances in infectious disease. – 2023. – Т. 10. – С. 20499361231154443.
8. Twitchell E. L., Tin C., Wen K., Zhang H., Becker-Dreps S., Azcarate-Peril M. A., Vilchez S., Li G., Ramesh A., Weiss M. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs // Gut pathogens. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 1-18.
9. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. / Organization W. H.: World Health Organization, 2006.
10. Barbosa J. C., Machado D., Almeida D., Andrade J. C., Brandelli A., Gomes A. M., Freitas A. C. Next-generation probiotics // ProbioticsElsevier, 2022. – С. 483-502.

11. Saarela M., Mogensen G., Fonden R., Mättö J., Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties // *Journal of biotechnology*. — 2000. — Т. 84, № 3. — С. 197-215.
12. Saarela M. H. Safety aspects of next generation probiotics // *Current Opinion in Food Science*. — 2019. — Т. 30. — С. 8-13.
13. Mazziotta C., Tognon M., Martini F., Torreggiani E., Rotondo J. C. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health // *Cells*. — 2023. — Т. 12, № 1. — С. 184.
14. Latif A., Shehzad A., Niazi S., Zahid A., Ashraf W., Iqbal M. W., Rehman A., Riaz T., Aadil R. M., Khan I. M. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries // *Frontiers in Microbiology*. — 2023. — Т. 14.
15. Szajewska H., Canani R. B., Domell f M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Vecchio A. L., Mihatsch W. A., Mosca A., Salvatore S. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2023. — Т. 76, № 2. — С. 232-247.
16. Szajewska H., Berni Canani R., Domell f M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Lo Vecchio A., Mihatsch W. A., Mosca A., Orel R. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2022. — Т. 76, № 2. — С. 232-247.
17. Singh T. P., Natraj B. H. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine // *Critical Reviews in Microbiology*. — 2021. — Т. 47, № 4. — С. 479-498.
18. Brüssow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update // *F1000Research*. — 2019. — Т. 8.
19. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F. J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics // *Advances in nutrition*. — 2019. — Т. 10, № suppl_1. — С. S49-S66.
20. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2014. — Т. 58, № 4. — С. 531-539.
21. Lu Y., Han S., Zhang S., Wang K., Lv L., McClements D. J., Xiao H., Berglund B., Yao M., Li L. The role of probiotic exopolysaccharides in adhesion to mucin in different gastrointestinal conditions // *Current Research in Food Science*. — 2022. — Т. 5. — С. 581-589.
22. Biswas S., Bal B. Comparative, randomized-controlled trial on efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* in treatment of acute diarrhea in Indian children (COMPARE-GG trial) // *International Journal*. — 2023. — Т. 10, № 2. — С. 131.
23. Sanklecha M., Verma L., Pai U., Mishra S., Maqsood S., Birla A. *Lactobacillus rhamnosus* GG evaluation in acute diarrhea (LEAD): An observational study // *Cureus*. — 2022. — Т. 14, № 4.
24. Mahyar A., Ayazi P., Pashaei H., Arad B., Oveisi S., Esmaeili S. The effect of the yeast probiotic *Saccharomyces boulardii* on acute diarrhea in children // *Journal of Comprehensive Pediatrics*. — 2021. — Т. 12, № 4.
25. Saviano A., Brigida M., Migneco A., Gunawardena G., Zanza C., Candelli M., Franceschi F., Ojetti V. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in diarrhea and constipation: Two sides of the same coin? // *Medicina*. — 2021. — Т. 57, № 7. — С. 643.
26. Sun X., Kong J., Zhu S., Liu C. A systematic review and meta-analysis: the therapeutic and preventive effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17,938 addition in children with diarrhea // *BMC gastroenterology*. — 2023. — Т. 23, № 1. — С. 141.
27. Hojsak I., Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. — 2024. — Т. 27, № 1. — С. 1.
28. Tremblay A., Bronner S., Binda S. Review and Perspectives on *Bifidobacterium lactis* for Infants' and Children's Health // *Microorganisms*. — 2023. — Т. 11, № 10. — С. 2501.
29. Săsăran M. O., Mărginean C. O., Adumitrăchioaiei H., Meliș L. E. Pathogen-specific benefits of probiotic and Synbiotic use in childhood acute gastroenteritis: an updated review of the literature // *Nutrients*. — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 643.
30. Cheng H., Ma Y., Liu X., Tian C., Zhong X., Zhao L. A systematic review and meta-analysis: *Lactobacillus acidophilus* for treating acute gastroenteritis in children // *Nutrients*. — 2022. — Т. 14, № 3. — С. 682.
31. OUWEHAND A. C., INVERNICI M., MESSORA M. R., FURLANETO F. Multistrain Probiotics and Benefits to Consumer's Health // *Probiotics and Prebiotics in Foods*. — 2021. — С. 81.
32. Ryan J. J., Patno N. M. Short-term tolerability, safety, and gut microbial composition responses to a multi-strain probiotic supplement: an open-label study in healthy adults // *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 24.
33. Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review // *Journal of clinical gastroenterology*. — 2019. — Т. 53. — С. S1-S41.
34. Schnadower D., Tarr P. I., Casper T. C., Gorelick M. H., Dean J. M., O'Connell K. J., Mahajan P., Levine A. C., Bhatt S. R., Roskind C. G. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children // *New England Journal of Medicine*. — 2018. — Т. 379, № 21. — С. 2002-2014.
35. Ивашкин В., Маев И., Абдулганиева Д., Алексеев С., Горелов А., Захарова И., О Ю З., Ивашкина Н., Корочанская Н., Маммаев С. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2021. — Т. 31, № 2. — С. 65-91.
36. Massacci F. R., Lovito C., Tofani S., Tentellini M., Genovese D. A., De Leo A. A. P., Papa P., Magistrali C. F., Manuali E., Trabalza-Marinucci M. Dietary *Saccharomyces cerevisiae* *boulardii* CNCM I-1079 positively affects performance and intestinal ecosystem in broilers during a *Campylobacter jejuni* infection // *Microorganisms*. — 2019. — Т. 7, № 12. — С. 596.
37. Schnadower D., O'Connell K. J., VanBuren J. M., Vance C., Tarr P. I., Schuh S., Hurley K., Rogers A. J., Poonai N., Roskind C. G. Association between diarrhea duration and severity and probiotic efficacy in children with acute gastroenteritis // *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*. — 2021. — Т. 116, № 7. — С. 1523-1532.
38. Poon T., Juana J., Noori D., Jeansen S., Pierucci-Lagha A., Musa-Veloso K. Effects of a fermented dairy drink containing *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 (*Lactobacillus casei* CNCM I-1518) and the standard yogurt cultures on the incidence, duration, and severity of common infectious diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients*. — 2020. — Т. 12, № 11. — С. 3443.

39. Rau S., Gregg A., Yaceczko S., Limketkai B. Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders // *Nutrients*. — 2024. — Т. 16, № 6. — С. 778.
40. Манкевич Р., Савич О., Завада А., Кудин А. Особенности терапии ротавирусной инфекции у детей на современном этапе // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2016. — Т. 4, № 2. — С. 277-282.
41. Плоскирева А. А., Горелов А. В. Тактика пробиотической терапии при острых кишечных инфекциях у детей // *Вопросы практической педиатрии*. — 2015. — Т. 10, № 2. — С. 40-46.
42. Petrova M. I., Reid G., Ter Haar J. A. Lactocaseibacillus rhamnosus GR-1, aka Lactobacillus rhamnosus GR-1: past and future perspectives // *Trends in microbiology*. — 2021. — Т. 29, № 8. — С. 747-761.
43. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *The Journal of pediatrics*. — 1999. — Т. 135, № 5. — С. 564-568.
44. Ермоленко К. Д. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов кампилобактериоза у детей // *Детские инфекции*. — 2023. — Т. 22, № 1 (82). — С. 14-18.
45. Юрлова Е. В., Григорович М. С., Частоедова И. А. Состояние ферментовывделительной функции при острых кишечных инфекциях у детей на фоне пробиотической коррекции // *Вопросы практической педиатрии*. — 2011. — Т. 6, № 4. — С. 71-75.
46. Новокшенов А. А., Соколова Н., Бережкова Т., Сахарова А. Клиническая эффективность пробиотика «Аципол» в комплексной терапии ОКИ бактериальной, вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // *Детские инфекции*. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 49-53.
47. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. — 2006. — Т. 101, № 4. — С. 812-822.
48. Guo Q., Goldenberg J. Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B. C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2019. № 4.
49. Ashraf R., Shah N. P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms // *Critical reviews in food science and nutrition*. — 2014. — Т. 54, № 7. — С. 938-956.
50. Mitra A. K., Asala A. F., Malone S., Mridha M. K. Effects of Probiotics in Adults with Gastroenteritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials // *Diseases*. — 2023. — Т. 11, № 4. — С. 138.
51. Tan-Lim C. S. C., Esteban-Ipach N. A. R., Recto M. S. T., Castor M. A. R., Casis-Hao R. J., Nano A. L. M. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis // *Pediatric Allergy and Immunology*. — 2021. — Т. 32, № 6. — С. 1255-1270.
52. Pringle K., Lopman B., Vega E., Vinje J., Parashar U. D., Hall A. J. Noroviruses: epidemiology, immunity and prospects for prevention // *Future microbiology*. — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 53-67.
53. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea // *Travel medicine and infectious disease*. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 97-105.
54. Guarino A., Guandalini S., Vecchio A. L. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea // *Journal of clinical gastroenterology*. — 2015. — Т. 49. — С. S37-S45.
55. Doron S., Gorbach S. L. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease // *Expert review of anti-infective therapy*. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 261-275.
56. Su G. L., Ko C. W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A. V., Morgan R. L. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders // *Gastroenterology*. — 2020. — Т. 159, № 2. — С. 697-705.
57. Cook C. M., Makino H., Kato K., Blonquist T., Derrig L., Shibata H. The probiotic Lactocaseibacillus paracasei strain Shirota (LcS) in a fermented milk beverage survives the gastrointestinal tract of generally healthy US Adults // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. — 2023. — Т. 74, № 5. — С. 645-653.
58. Higuchi T., Furuichi M., Maeda N., Tsugawa T., Ito K. Effects of probiotics in children with acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis focusing on probiotics utilized in Japan // *Journal of Infection and Chemotherapy*. — 2024. — Т. 30, № 4. — С. 337-342.

References

- Potapova T., Ermolenko K., Holin A., Stalevskaia A., Gordeeva S., Razu'jakonova I. Zabolevaemost' ostrymi kishhechnymi infekcijami v Sankt-Peterburge na fone pandemii COVID-19 // *Zhurnal infektologii*. — 2022. — Т. 14, № 3. — С. 37-44.
- Applegate J. A., Fischer Walker C. L., Ambikapathi R., Black R. E. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children // *BMC public health*. — 2013. — Т. 13. — С. 1-8.
- Moon R. C., Bleak T. C., Rosenthal N. A., Couturier B., Hemmert R., Timbrook T. T., Brown H., Fang F. C. Epidemiology and Economic Burden of Acute Infectious Gastroenteritis Among Adults Treated in Outpatient Settings in US Health Systems // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2023. — Т. 118, № 6. — С. 1069.
- Sergevnnin V. I. Sovremennye tendencii v mnogoletnej dinamike zabolevaemosti ostrymi kishhechnymi infekcijami bakterial'noj i virusnoj jetiologii // *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. — 2020. — Т. 19, № 4. — С. 14-19.
- Podkolzin A. T., Kurochkina D. E., Shipulin G. A. Sezonnye i territorial'nye osobennosti raspredelenija zabolevaemosti rotavirusnoj infekciej v RF // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. — 2015. — Т. 20, № 2. — С. 52-54.
- Usenko D., Gorelova E. Ostrye kishhechnye infekcii virusnoj jetiologii u detej: vozmozhnosti diagnostiki i terapii // *Medicinskij sovet*. — 2017. № 9. — С. 86-92.
- Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management // *Therapeutic advances in infectious disease*. — 2023. — Т. 10. — С. 20499361231154443.
- Twitchell E. L., Tin C., Wen K., Zhang H., Becker-Dreps S., Azcarate-Peril M. A., Vilchez S., Li G., Ramesh A., Weiss M. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs // *Gut pathogens*. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 1-18.
- WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. / Organization W. H.: World Health Organization, 2006.
- Barbosa J.C., Machado D., Almeida D., Andrade J.C., Brandelli A., Gomes A.M., Freitas A.C. Next-generation probiotics // *ProbioticsElsevier*, 2022. — С. 483-502.
- Saarela M., Mogensen G., Fonden R., Mättö J., Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties // *Journal of biotechnology*. — 2000. — Т. 84, № 3. — С. 197-215.
- Saarela M. H. Safety aspects of next generation probiotics // *Current Opinion in Food Science*. — 2019. — Т. 30. — С. 8-13.

13. Mazziotta C., Tognon M., Martini F., Torreggiani E., Rondo J. C. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health // *Cells*. — 2023. — T. 12, № 1. — C. 184.
14. Latif A., Shehzad A., Niazi S., Zahid A., Ashraf W., Iqbal M. W., Rehman A., Riaz T., Aadil R. M., Khan I. M. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries // *Frontiers in Microbiology*. — 2023. — T. 14.
15. Szajewska H., Canani R. B., Domell f M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Vecchio A. L., Mihatsch W. A., Mosca A., Salvatore S. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2023. — T. 76, № 2. — C. 232-247.
16. Szajewska H., Berni Canani R., Domell f M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Lo Vecchio A., Mihatsch W. A., Mosca A., Orel R. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2022. — T. 76, № 2. — C. 232-247.
17. Singh T. P., Natraj B. H. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine // *Critical Reviews in Microbiology*. — 2021. — T. 47, № 4. — C. 479-498.
18. Br ssow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update // *F1000Research*. — 2019. — T. 8.
19. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F. J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics // *Advances in nutrition*. — 2019. — T. 10, № suppl_1. — C. S49-S66.
20. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2014. — T. 58, № 4. — C. 531-539.
21. Lu Y., Han S., Zhang S., Wang K., Lv L., McClements D. J., Xiao H., Berglund B., Yao M., Li L. The role of probiotic exopolysaccharides in adhesion to mucin in different gastrointestinal conditions // *Current Research in Food Science*. — 2022. — T. 5. — C. 581-589.
22. Biswas S., Bal B. Comparative, randomized-controlled trial on efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* in treatment of acute diarrhea in Indian children (COMPARE-GG trial) // *International Journal*. — 2023. — T. 10, № 2. — C. 131.
23. Sanklecha M., Verma L., Pai U., Mishra S., Maqsood S., Birla A. *Lactobacillus rhamnosus* GG evaluation in acute diarrhea (LEAD): An observational study // *Cureus*. — 2022. — T. 14, № 4.
24. Mahyar A., Ayazi P., Pashaei H., Arad B., Oveisi S., Esmaeili S. The effect of the yeast probiotic *Saccharomyces boulardii* on acute diarrhea in children // *Journal of Comprehensive Pediatrics*. — 2021. — T. 12, № 4.
25. Saviano A., Brigida M., Migneco A., Gunawardena G., Zanza C., Candelli M., Franceschi F., Ojetti V. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*Limosilactobacillus reuteri*) in diarrhea and constipation: Two sides of the same coin? // *Medicina*. — 2021. — T. 57, № 7. — C. 643.
26. Sun X., Kong J., Zhu S., Liu C. A systematic review and meta-analysis: the therapeutic and preventive effect of *Lactobacillus reuteri* DSM 17,938 addition in children with diarrhea // *BMC gastroenterology*. — 2023. — T. 23, № 1. — C. 141.
27. Hojsak I., Kolaček S. Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of Common Gastrointestinal Conditions in Children // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. — 2024. — T. 27, № 1. — C. 1.
28. Tremblay A., Bronner S., Binda S. Review and Perspectives on *Bifidobacterium lactis* for Infants' and Children's Health // *Microorganisms*. — 2023. — T. 11, № 10. — C. 2501.
29. Săsăran M.O., Mărginean C.O., Adumitrăchioaiei H., Meliș L. E. Pathogen-specific benefits of probiotic and Synbiotic use in childhood acute gastroenteritis: an updated review of the literature // *Nutrients*. — 2023. — T. 15, № 3. — C. 643.
30. Cheng H., Ma Y., Liu X., Tian C., Zhong X., Zhao L. A systematic review and meta-analysis: *Lactobacillus acidophilus* for treating acute gastroenteritis in children // *Nutrients*. — 2022. — T. 14, № 3. — C. 682.
31. Ouwehand A. C., Invernici M., Messori M. R., Furlaneto F. Multistrain Probiotics and Benefits to Consumer's Health // *Probiotics and Prebiotics in Foods*. — 2021. — C. 81.
32. Ryan J. J., Patno N. M. Short-term tolerability, safety, and gut microbial composition responses to a multi-strain probiotic supplement: an open-label study in healthy adults // *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. — 2021. — T. 20, № 1. — C. 24.
33. Capurso L. Thirty years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: a review // *Journal of clinical gastroenterology*. — 2019. — T. 53. — C. S1-S41.
34. Schnadower D., Tarr P. I., Casper T. C., Gorelick M. H., Dean J. M., O'Connell K. J., Mahajan P., Levine A. C., Bhatt S. R., Roskind C. G. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children // *New England Journal of Medicine*. — 2018. — T. 379, № 21. — C. 2002-2014.
35. Ivashkin V., Maev I., Abdulganieva D., Alekseenko S., Gorelov A., Zaharova I., O Ju Z., Ivashkina N., Korochanskaja N., Mamaeva S. Prakticheskie rekomendacii Nauchnogo soobshhestva po sodejstviju klinicheskomu izucheniju mikrobioma cheloveka (NSOIM) i Rossijskoj gastroenterologicheskij asociacii (RGA) po primeneniju probiotikov, prebiotikov, sinbiotikov i obogashennyh imi funkcional'nyh pishhevnyh produktov dlja lechenija i profilaktiki zabolevanij gastroenterologicheskogo profilja u detej i vzroslyh // *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. — 2021. — T. 31, № 2. — C. 65-91.
36. Massacci F. R., Lovito C., Tofani S., Tentellini M., Genovese D. A., De Leo A. A. P., Papa P., Magistrali C. F., Manuali E., Tralbalza-Marinucci M. Dietary *Saccharomyces cerevisiae* boulardii CNCM I-1079 positively affects performance and intestinal ecosystem in broilers during a *Campylobacter jejuni* infection // *Microorganisms*. — 2019. — T. 7, № 12. — C. 596.
37. Schnadower D., O'Connell K. J., VanBuren J. M., Vance C., Tarr P. I., Schuh S., Hurley K., Rogers A. J., Poonai N., Roskind C. G. Association between diarrhea duration and severity and probiotic efficacy in children with acute gastroenteritis // *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*. — 2021. — T. 116, № 7. — C. 1523-1532.
38. Poon T., Juana J., Noori D., Jeansen S., Pierucci-Lagha A., Musa-Veloso K. Effects of a fermented dairy drink containing *Lactocaseibacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCMI-1518 (*Lactobacillus casei* CNCM I-1518) and the standard yogurt cultures on the incidence, duration, and severity of common infectious diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients*. — 2020. — T. 12, № 11. — C. 3443.
39. Rau S., Gregg A., Yaceczko S., Limketkai B. Probiotics and Prebiotics for Gastrointestinal Disorders // *Nutrients*. — 2024. — T. 16, № 6. — C. 778.
40. Mankevich R., Savich O., Zavada A., Kudin A. Osobnosti terapii rotavirusnoj infekcii u detej na sovremennom jetape // *Pediatrija. Vostochnaja Evropa*. — 2016. — T. 4, № 2. — C. 277-282.
41. Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Taktika probioticheskij terapii pri ostryh kishechnykh infekcijah u detej // *Voprosy prakticheskij pediatrii*. — 2015. — T. 10, № 2. — C. 40-46.

42. Petrova M. I., Reid G., Ter Haar J. A. Lactocaseibacillus rhamnosus GR-1, aka Lactobacillus rhamnosus GR-1: past and future perspectives // Trends in microbiology. — 2021. — Т. 29, № 8. — С. 747-761.
43. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // The Journal of pediatrics. — 1999. — Т. 135, № 5. — С. 564-568.
44. Ermolenko K. D. Vozmozhnosti prognozirovaniya neblagopriyatnyh ishodov kampilobakterioza u detej // Detskie infekcii. — 2023. — Т. 22, № 1 (82). — С. 14-18.
45. Jurlova E. V., Grigorovich M. S., Chastoedova I. A. Sos-tojanie fermentovydeltel'noj funkcii pri ostryh kishechnyh infekcijah u detej na fone probioticheskoy korrekcii // Voprosy prakticheskoy pediatrii. — 2011. — Т. 6, № 4. — С. 71-75.
46. Novokshonov A. A., Sokolova N., Berezhkova T., Sa-harova A. Klinicheskaja jeffektivnost' probiotika «Acipol» v kompleksnoj terapii OKI bakterial'noj, virusnoj i virusno-bakterial'noj jetiologii u detej // Detskie infekcii. — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 49-53.
47. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the pre-vention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease // Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. — 2006. — Т. 101, № 4. — С. 812-822.
48. Guo Q., Goldenberg J. Z., Humphrey C., El Dib R., John-ston B. C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database of Systematic Re-views. — 2019. № 4.
49. Ashraf R., Shah N. P. Immune system stimulation by pro-biotic microorganisms // Critical reviews in food science and nutrition. — 2014. — Т. 54, № 7. — С. 938-956.
50. Mitra A. K., Asala A. F., Malone S., Mridha M. K. Effects of Probiotics in Adults with Gastroenteritis: A Systematic Re-view and Meta-Analysis of Clinical Trials // Diseases. — 2023. — Т. 11, № 4. — С. 138.
51. Tan-Lim C. S. C., Esteban-Ipac N. A. R., Recto M. S. T., Castor M. A. R., Casis-Hao R. J., Nano A. L. M. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analy-sis // Pediatric Allergy and Immunology. — 2021. — Т. 32, № 6. — С. 1255-1270.
52. Pringle K., Lopman B., Vega E., Vinje J., Parashar U. D., Hall A. J. Noroviruses: epidemiology, immunity and prospects for prevention // Future microbiology. — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 53-67.
53. McFarland L. V. Meta-analysis of probiotics for the pre-vention of traveler's diarrhea // Travel medicine and infectious disease. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 97-105.
54. Guarino A., Guandalini S., Vecchio A. L. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea // Journal of clinical gas-troenterology. — 2015. — Т. 49. — С. S37-S45.
55. Doron S., Gorbach S. L. Probiotics: their role in the treat-ment and prevention of disease // Expert review of anti-infec-tive therapy. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 261-275.
56. Su G. L., Ko C. W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A. V., Morgan R. L. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders // Gastroenterology. — 2020. — Т. 159, № 2. — С. 697-705.
57. Cook C. M., Makino H., Kato K., Blonquist T., Derrig L., Shibata H. The probiotic Lactocaseibacillus paracasei strain Shirota (LcS) in a fermented milk beverage survives the gastro-intestinal tract of generally healthy US Adults // International Journal of Food Sciences and Nutrition. — 2023. — Т. 74, № 5. — С. 645-653.
58. Higuchi T., Furuichi M., Maeda N., Tsugawa T., Ito K. Effects of probiotics in children with acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis focusing on probiotics utilized in Japan // Journal of Infection and Chemotherapy. — 2024. — Т. 30, № 4. — С. 337-342.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — почетный президент Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН

Горелов Александр Васильевич — заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН

Гриценко Виктор Александрович — главный научный сотрудник Института клеточного и внутриклеточного симбиоза, д.м.н., профессор

Мигачева Наталья Бегиевна — заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент

Усенко Денис Валериевич — ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.

Ермоленко Константин Дмитриевич — заведующий научно-исследовательским отделом кишечных инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-952-371-28-80; e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru



ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ КОКЛЮША (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А. Филаева¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, Н.Н. Курова³

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

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

³ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of whooping cough (review of literature)

N.A. Filaeva¹, I.V. Babachenko^{1,2}, N.N. Kurova³

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В обзоре представлены современные сведения об эпидемиологической ситуации по коклюшу в период пандемии COVID-19 и в постпандемическом периоде: показаны динамика и возрастная структура заболеваемости в разных странах мира с анализом причин изменений. По данным литературы описано влияние изоляционных мероприятий на показатели заболеваемости коклюшем в 2023–2024 гг. на примере Японии, а также вакцинации беременных от коклюша на примере Южной Кореи. Представлены некоторые аспекты патогенеза коклюша и COVID-19, которые могут влиять на течение сочетанных заболеваний у детей. Приведен анализ 2 описанных клинических случаев у непривитых детей 1 и 4 месяцев, показывающих доминирование типичных клинических проявлений коклюша, отсутствие характерной для COVID-19 лихорадки и интоксикации, развитие бронхиолита с дыхательной недостаточностью, усугубивших тяжесть заболевания. Это обосновывает целесообразность обследования на новую коронавирусную инфекцию больных коклюшем с нехарактерными респираторными проявлениями, а на коклюш — длительно кашляющих реконвалесцентов COVID-19.

Ключевые слова: коклюш, COVID-19, заболеваемость, возрастная структура, сочетанные заболевания у детей.

Введение

Несмотря на проводимую во всем мире вакцинацию детей от коклюша, по-прежнему сохраняются основные эпидемиологические закономерности коклюшной инфекции: сезонность и периодичность. Данные литературы за последние 15–20 лет свидетельствуют о сохранении общих эпидемиологических тенденций в большинстве стран мира. Колебания показателей заболеваемости и их рост в 2018–2019 гг. в большинстве стран

Abstract

The review presents current information on the epidemiological situation with whooping cough during the COVID-19 pandemic and in the post-pandemic period: the dynamics and age structure of the incidence in different countries of the world are shown with an analysis of the causes of changes. According to the literature, the effect of isolation measures on the incidence of whooping cough in 2023–2024 is described using the example of Japan, as well as vaccination of pregnant women against whooping cough using the example of South Korea. Some aspects of the pathogenesis of whooping cough and COVID-19 are presented, which can affect the course of combined diseases in children. The article presents an analysis of two described clinical cases in unvaccinated children aged 1 and 4 months, showing the dominance of typical clinical manifestations of whooping cough, the absence of fever and intoxication characteristic of COVID-19, the development of bronchiolitis with respiratory failure, which aggravated the severity of the disease. This justifies the advisability of examining patients with whooping cough with atypical respiratory manifestations for a new coronavirus infection, and for whooping cough — COVID-19 convalescents with a long cough.

Key words: whooping cough, COVID-19, morbidity, age structure, combined diseases in children.

Европы и Америки, а также в Российской Федерации объясняются не только периодичностью подъемов, но и другими причинами [1–3]. На растущие показатели влияет широкое внедрение в большинстве стран мира чувствительных молекулярных методов диагностики (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени — ПЦР-РВ). При поздних обращениях, в частности длительно кашляющих взрослых и подростков или привитых в течение последних 5 лет детей, высокоэффек-

тивна серологическая диагностика методом иммуноферментного анализа (ИФА) [4]. В 2020 г. пандемия COVID-19 в большинстве стран мира привела к резкому снижению заболеваемости коклюшем на фоне проведения противоэпидемических мероприятий с последующим лавинообразным ростом после завершения пандемии в 2023 г. Причины подобных изменений анализируются [5, 6].

Причины и характер изменений показателей заболеваемости коклюшем на фоне пандемии COVID-19 и в постпандемическом периоде

Во время пандемии COVID-19 наблюдалось существенное снижение числа зарегистрированных случаев коклюша в период с конца 2020 г. по начало 2022 г., которое отражено во многих зарубежных публикациях [5–8]. С 2023 г. всё чаще стала появляться информация о вспышках коклюша в разных странах мира [9–11]. Согласно данным Европейского центра

по профилактике и контролю заболеваний, подобная тенденция отмечалась в 2023–2024 гг. (рис. 1) [11].

Среди заболевших коклюшем наблюдалось увеличение числа детей первого года жизни, а также 10–14 и 15–19 лет. Заболеваемость среди взрослых (старше 20 лет) значительно не изменялась [11]. Подобные изменения заболеваемости зарегистрированы и в Великобритании (рис. 2). Рост заболеваемости отмечен с декабря 2023 г. с максимальным подъемом весной 2024 г. (рис. 3).

В возрастной структуре заболевших коклюшем также доминировали дети первого года жизни, которые были разделены на 3 группы в зависимости от сроков вакцинации против коклюша. Самая уязвимая группа непривитых детей в возрасте до 3 мес. лидировала по показателям заболеваемости среди всех возрастных групп, опережая пациентов 3–5 и 6–11 мес., часть из которых получили прививки, но не успели сформировать защитный иммунитет [8].

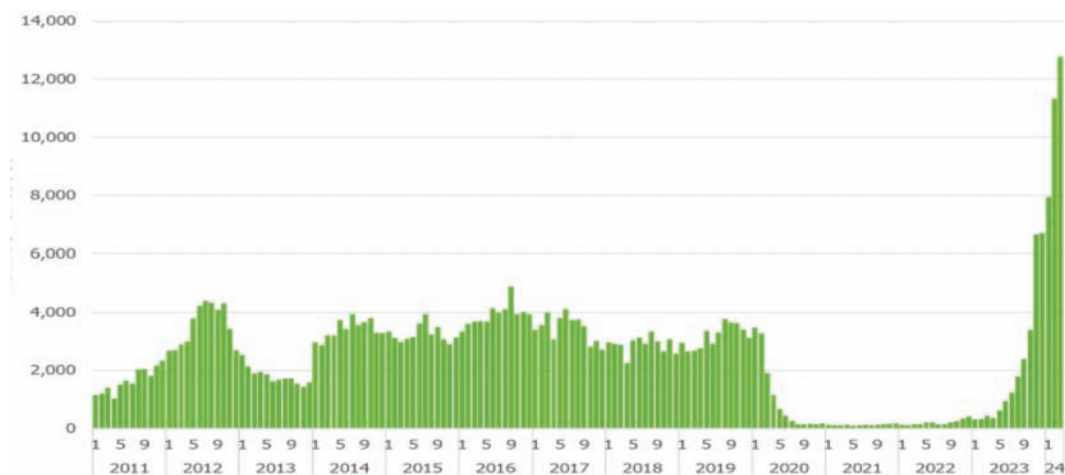


Рис. 1. Количество случаев коклюша по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) в разбивке по месяцам и годам в период с 1 января 2011 г. по 31 марта 2024 г. в странах Европейского союза и Европейской экономической зоны [11]

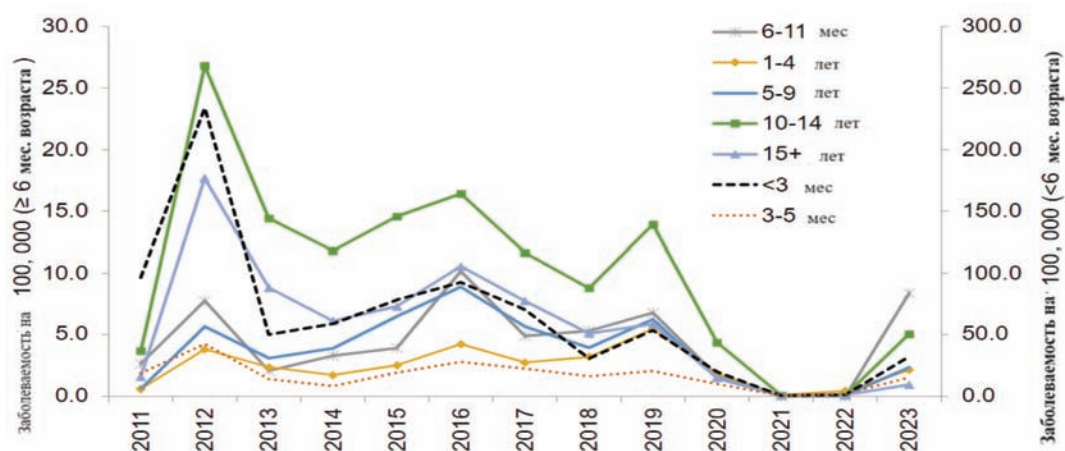


Рис. 2. Ежегодная заболеваемость лабораторно подтвержденным коклюшем детей разного возраста в Великобритании с 2011 по 2023 г. [8]

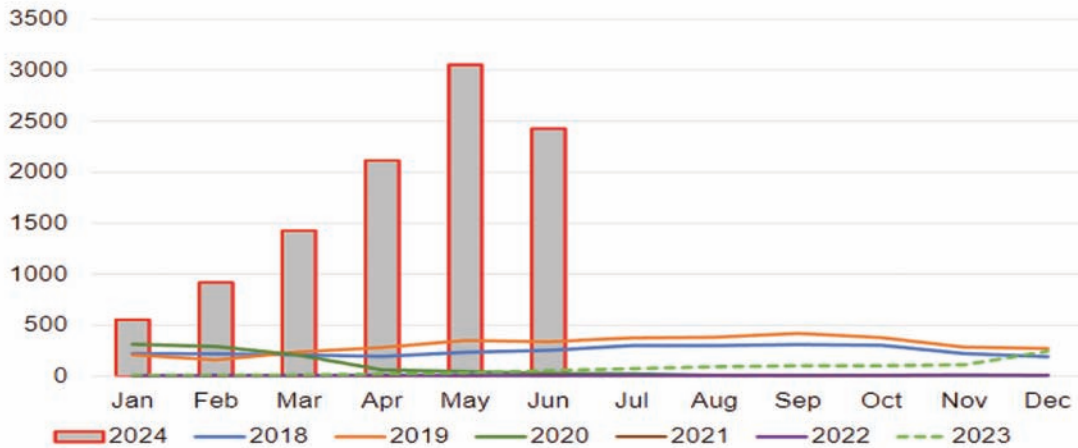


Рис. 3. Лабораторно подтвержденные случаи коклюша в Великобритании с 2018 г. по июнь 2024 г. [8]

Убедительное влияние вакцинации беременных на возрастную структуру зарегистрированных больных коклюшем демонстрируют эпидемиологические данные Южной Кореи, где вакцинация была внедрена в 2015 г. (рис. 4) [12]. С 2001 г. по 2010 г. среди заболевших доминировали дети первого года жизни, причем в годы подъемов (2012, 2018–2019) рост заболеваемости обеспечивали преимущественно дети старше 8 лет и взрослые, в том числе в возрасте старше 64 лет. 2020 г. характеризовался снижением заболеваемости, причем в возрастной структуре преобладали больные коклюшем в возрасте старше 64 лет и 8–19 лет. В 2021 и 2022 гг. отмечались единичные случаи регистрации (21 и 31 соответственно), преимущественно за счет

взрослых, в том числе старше 64 лет (см. рис. 4). В 2023 г. на фоне окончания пандемии увеличилось количество зарегистрированных случаев коклюша, в основном за счет вовлечения в эпидемический процесс школьников, подростков (8–19 лет); в 2024 г. 22-кратный рост заболеваемости также происходил за счет этой возрастной группы [12].

Представленные данные, вероятно, объясняются в первую очередь карантинными мероприятиями, которые повлияли на снижение охвата ревакцинацией школьников и подростков, а также отсутствием контактов с больными коклюшем в период пандемии из-за перевода большинства учащихся на дистанционное обучение. Это подтверждается тем, что, в отличие от Южной Кореи,

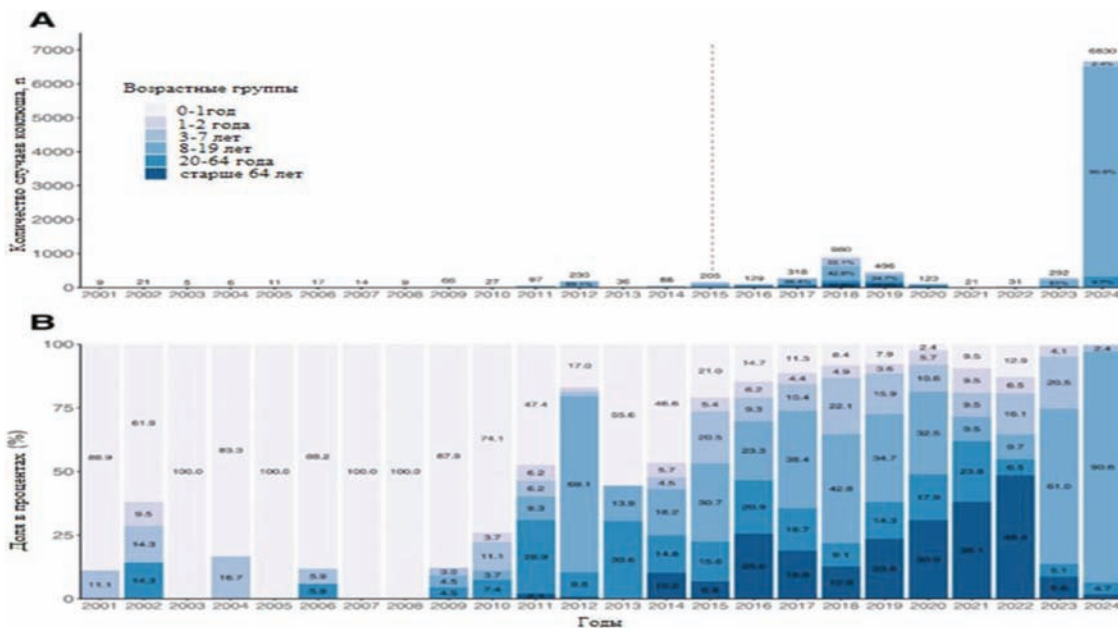


Рис. 4. Ежегодное число случаев коклюша (А) и их распределение по возрастным группам (Б) в Южной Кореи с января 2001 г. по июль 2024 г. [12]. Пунктирная вертикальная серая полоса указывает на проведение вакцинации против коклюша женщинам во время беременности в 2015 г.

в других странах Восточной Азии, включая Японию, Тайвань и Сингапур, не было зарегистрировано увеличения заболеваемости коклюшем в постпандемическом периоде COVID-19 [12, 13]. Причиной, по которой для Японии была не характерна общемировая тенденция динамики заболеваемости коклюшем в период пандемии новой коронавирусной инфекции, возможно, было отсутствие в Японии жестких мер по самоизоляции, что не привело к изменению характерных эпидемиологических процессов (периодичности) и позволяет прогнозировать типичный подъем заболеваемости коклюшем в 2025 – 2026 гг.

В Китае, по данным Y. Hu et al. (2024), подъем заболеваемости коклюшем отмечался не с 2023 г., как в странах Европы, а с 2022 г. [14]. Вероятно, на это повлияло, в том числе и то, что Китай первым в мире столкнулся с эпидемией COVID-19 и на его территории был введен самый строгий и длительный карантин [15].

Динамика заболеваемости коклюшем в Китае в 2020 – 2022 гг. отражала допандемическую периодичность, однако ежемесячные показатели превышали предшествующие годы, достигая пиковых значений и став самыми высокими среди зарегистрированных за последние 30 лет [16].

В соответствии с сезонной закономерностью, наблюдаемой в Китае, пик госпитализаций больных коклюшем обычно приходился на третий квартал (июль – сентябрь) каждого года (рис. 5). Однако зимой 2023 г. отмечен необычный сезонный подъем в ноябре – декабре. Кроме того, за первые четыре месяца 2024 г. в Китае были зарегистрированы 20 смертей детей от коклюша [14], что превышает общее количество летальных

исходов, зарегистрированных с 2018 по 2023 г. [17].

Известно, что случаи коклюша тяжелой степени тяжести у пациентов без коморбидных и сопутствующих заболеваний возникают преимущественно у детей в возрасте до 1 года. По данным Y. Hu et al. (2024), на долю детей до 1 года приходится 83,5% госпитализаций и 94,8% тяжелых случаев, в том числе аналогичные показатели у невакцинированных младенцев в возрасте менее 3 месяцев составляют 48,5% и 62,5% соответственно [14].

Пример госпитализированных в Пекинскую детскую больницу пациентов подтверждает общие закономерности эпидемиологии коклюша в Китае, показывая, что начавшийся в 2022 г. подъем заболеваемости обусловил максимальную госпитализацию детей в конце 2023 г. за счет детей первого года жизни, преимущественно первых 3 мес. (рис. 6) [14]. Количество пациентов с коклюшем тяжелой степени тяжести резко возросло в 4 квартале 2023 г., оставаясь высоким и в 1 квартале 2024 г., несмотря на уменьшение количества госпитализированных больных (см. рис. 6) [14]. Несмотря на преобладание детей первого года жизни среди госпитализированных пациентов с коклюшем, по данным Y. Liu et al. (2024), с 2022 по 2024 г. в Китае существенно увеличилось число зарегистрированных случаев коклюша среди детей в возрасте 6 – 18 лет (более 52%) и в возрасте 3 – 6 лет (20%), пациенты младше 1 года составили 10%, в возрасте 1 – 3 лет – менее 10% [17].

По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации после беспрецедентного снижения заболеваемости коклюшем в 2021 г. (0,76 на 100 тысяч населения) и начавшегося в 2022 г. подъема,

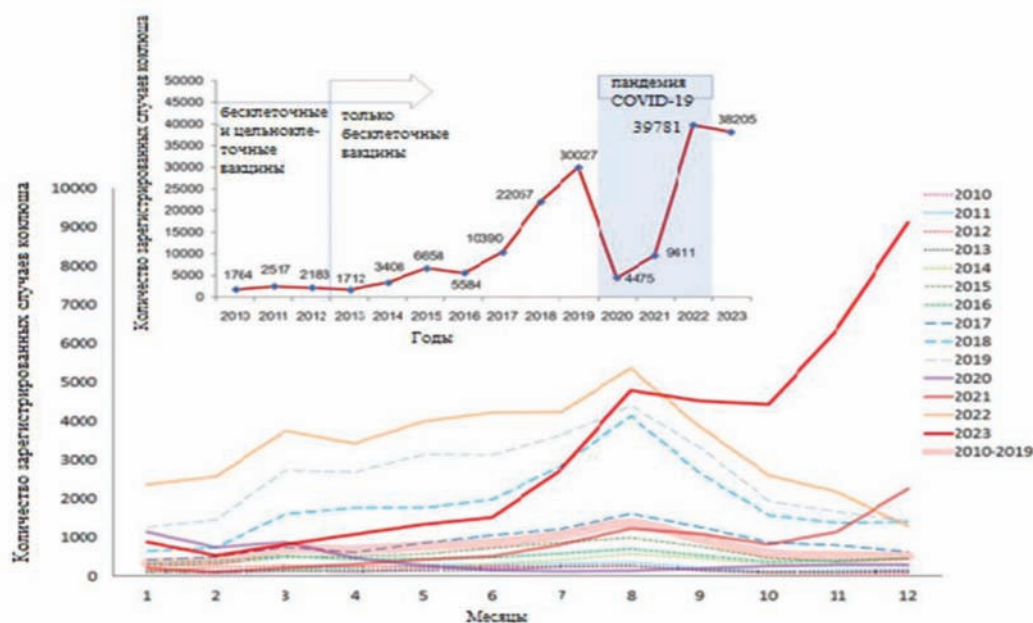


Рис. 5. Зарегистрированные случаи коклюша по годам и месяцам в материковом Китае, 2010 – 2023 гг. [14]

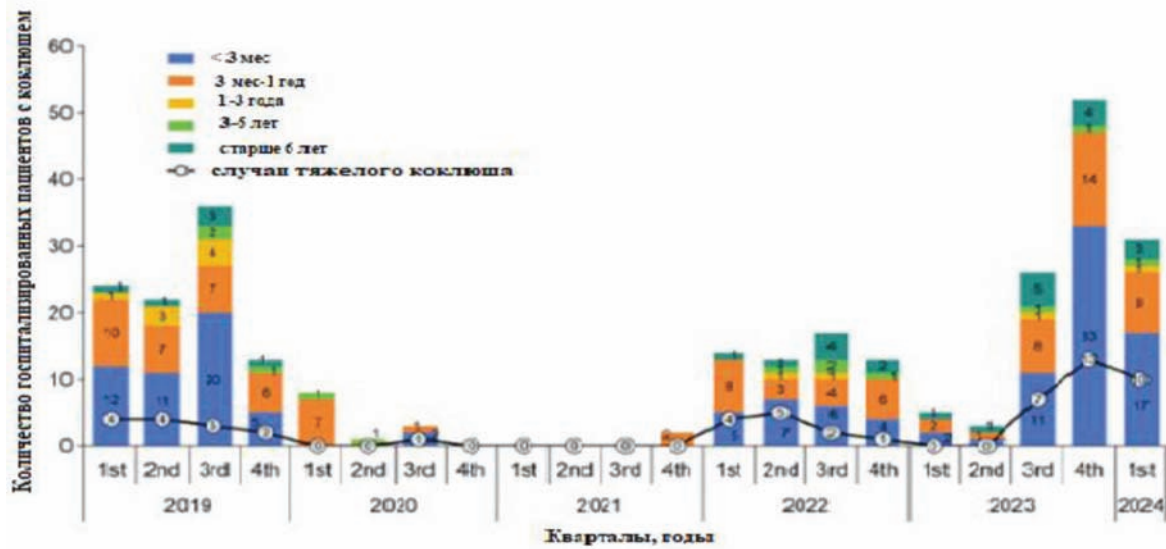


Рис. 6. Частота случаев тяжелого коклюша и возрастная структура госпитализированных в Пекинскую детскую больницу детей поквартально в период с 2019 по 2024 г. [14]

в 2023 г. после окончания пандемии COVID-19 отмечался максимальный за последние 30 лет подъем заболеваемости коклюшем (35,98 на 100 тыс. населения) (рис. 7) [1]. За 2023 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 10 летальных случаев коклюша у непривитых детей младше 1 года [1].

Сочетанное течение коклюша и острых респираторных вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции

Известно, что коклюш в периоде разгара часто осложняется присоединением вторичной респираторной вирусной инфекции, которая утяжеляет течение основного заболевания, увеличивая про-



Рис. 7. Динамика заболеваемости коклюшем и охваты своевременной иммунизацией против коклюша населения в Российской Федерации в 2011 – 2023 гг. (на 100 тыс. населения) [1]

явления катарального синдрома, обуславливая появление интоксикации и лихорадки, бронхообструктивного и других синдромов, не характерных для моноинфекции [2, 18]. В постпандемическом периоде резко увеличилось количество регистрируемых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), оказывающих неблагоприятное воздействие на течение и исходы коклюша (респираторно-синцитиальная, риновирусная инфекции и др.) [20, 21]. Особый интерес вызывает сочетанное течение коклюша и COVID-19. В литературе представлены единичные случаи их сочетанного течения [21, 22]. По данным Трушковой С.В. и др. (2024), было проведено обследование 110 детей, получавших лечение по поводу коклюша в московских детских городских больницах в течение 2 сезонов: 2022 – 2023 гг. (50 детей) и 2023 – 2024 гг. (60 человек), которое показало, что в 72% и 85% у больных коклюшем детей в соответствующие эпидемические сезоны методом ПЦР из носоглоточных мазков выделяли нуклеиновые кислоты респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2 [23]. В 2022 – 2023 гг. среди сезонных респираторных вирусов преобладали метапневмовирус ($n = 10$) и респираторно-синцитиальный вирус (HRsv; $n = 8$); ПНК SARS-CoV-2 выявлены в 8 случаях. В сезоне 2023 – 2024 гг. у 60 обследованных методом ПЦР на респираторные вирусы преобладали риновирусы (HRv; $n = 26$); ПНК SARS-CoV-2 выявлены в 5 случаях в ассоциациях (3 случая одновременного инфицирования SARS-CoV-2 и HRv, 1 — SARS-CoV-2 + HRsv, 1 — SARS-CoV-2 + вирус парагриппа 3 типа (HPiv 3 типа) [23]. Более частое выявление сочетанных с ОРВИ и COVID-19 форм коклюша обусловлено отменой противоэпидемических мероприятий с мая 2023 г. в связи с окончанием пандемии, ростом числа ОРВИ и сохранением в циркуляции различных генетических вариантов SARS-CoV-2 омикрон, которые приобрели эпидемиологические черты сезонных респираторных вирусов. Сочетание нескольких респираторных вирусов у больных коклюшем затрудняет оценку вклада каждого из патогенов в клиническую картину заболевания, обуславливая актуальность дальнейших наблюдений.

Некоторые общие аспекты патогенеза коклюша и COVID-19

Исследования последних лет демонстрируют некоторые схожие тенденции в патогенезе коклюша и COVID-19, позволяющие предполагать взаимное влияние патогенов на характер изменений в клиническом течении заболеваний сочетанной этиологии.

Известно, что SARS-CoV-2 инфицирует клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Клеточ-

ная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (TMPRSS2) способствует связыванию вируса с ACE2, активируя его S-белок, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. ACE2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких, энтероцитах кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры [23, 24]. Оба фермента участвуют в преобразовании ангиотензина I. ACE катализирует его перевод в ангиотензин II, а ACE2, связываясь с последним, переводит его в ангиотензин III, IV и V [25, 26]. Выдвинуто предположение, что степень тяжести COVID-19 зависит от общего числа клеточных рецепторов ACE2. Предполагают, что, чем выше уровень ACE в крови, тем меньше растворимой формы ACE2 и меньше клеточных рецепторов на мембране клеток, что соответствует более легкой форме болезни [27]. У детей в крови содержание ACE физиологически выше, чем у взрослых, и они легче переносят COVID-19.

Участие ACE2 в патогенезе COVID-19 в настоящее время доказано: SARS-CoV-2 попадает в клетку через рецепторы ACE2, что приводит к нарушению регуляции брадикининового пути и различным респираторным проявлениям [27]. M.R.Garvin et al. (2020) показали, что в бронхоальвеолярной промывной жидкости пациентов с COVID-19 снижена экспрессия гена ACE и, напротив, повышена экспрессия генов ACE2, ренина, ангиотензина I и ангиотензина II, ферментов кининогена и калликреина, которые активируют рецепторы брадикинина [28].

Участие брадикинина в развитии сухого кашля известно как побочное действие ингибиторов ACE у пациентов с гипертонической болезнью. У больных коклюшем кашлевые приступы связаны с выбросом брадикинина, субстанции P и других биоактивных веществ, которые раздражают нервные окончания в бронхах, вызывают бронхоспазм и рефлекторный кашель. M. Hewitt и J. Brendan (2010) в экспериментальном исследовании показали, что пароксизмальный кашель при коклюше связан с накоплением брадикинина в дыхательных путях [29]. Трахеальный цитотоксин и липополисахарид *Bordetella pertussis* повреждают эпителиальные клетки дыхательных путей, которые, наряду с нейтрофилами, являются основным источником нейтральной эндопептидазы, снижающей активность ACE в легких, тем самым приводя к накоплению брадикинина [30]. Брадикинин освобождает гистамин из тучных клеток, стимулирует синтез и освобождение простагландинов и фактора некроза опухоли, а также ряда интерлейкинов в различных тканях, способствует процессам репарации и обладает инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями, моду-

лирует передачу нервных импульсов в ЦНС и периферической нервной системе, изменяет состояние гематоэнцефалического барьера [27]. Клинически действие брадикинина проявляется способностью расширять просвет периферических и коронарных сосудов, снижать артериальное давление, повышать проницаемость капилляров, сокращать гладкую мускулатуру бронхов и других органов, стимулировать диapedез лейкоцитов [28].

Изучение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем при коклюше и COVID-19 является научным подходом к решению важнейшего вопроса их патогенеза и может объяснить клинические особенности сочетанных инфекций.

Другим важным ферментом в патогенезе COVID-19 является трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS2) респираторного эпителия, которая подготавливает S-белок SARS-CoV-2 к слиянию с клеточной мембраной и проникновению вируса в организм человека. Показано, что альфа-1-антитрипсин (α_1 AT) является ингибитором SARS-CoV-2, подавляя репликацию вируса в клеточных линиях и культурах эпителия дыхательных путей человека, а также ингибирует TMPRSS2 респираторного эпителия. Подавляя TMPRSS2, α_1 AT блокирует проникновение SARS-CoV-2 в клетки респираторного эпителия, препятствуя развитию заболевания [23, 30].

Исследование S.Lietz et al. (2024) с помощью экспериментальной модели коклюша на новорожденных мышах продемонстрировало, что альфа-1-антитрипсин (α_1 AT) блокирует связывание коклюшного токсина (PTx) с поверхностью клетки-мишени хозяина, способствуя снижению токсин-обусловленного лейкоцитоза. Было показано, что у мышей, зараженных *B. pertussis*, значительно снижена экспрессия α_1 AT в легких, что, возможно, способствует развитию эмфиземы легких, характерной для больных коклюшем. Можно предполагать, что массивное инфицирование *B. pertussis*, характерное для острого периода заболевания у детей раннего возраста, может препятствовать сочетанному инфицированию и тяжелой клинической манифестации заболевания. Однако данные об экспрессии α_1 AT у больных коклюшем людей отсутствуют, что не позволяет экстраполировать экспериментальные данные, полученные на мышах, на антропонозную инфекцию [31].

В связи с тем, что клиническая картина как COVID-19, так и коклюша у детей существенно отличается от взрослых, существует предположение, что более легкому течению COVID-19, как и коклюша, способствуют поствакцинальные антитела, которые существуют у детей благодаря расширенной программе иммунизации и исчезают у взрослых с годами [32]. В исследовании, проведенном

М. Liniger в 2008 г., было показано, что вакцина против кори обеспечивает образование нейтрализующих антител и клеточный иммунный ответ против SARS-CoV-2 [33]. В исследовании Salas J. et al. (2023) доказано, что пациенты с COVID-19, получившие вакцинацию комбинированной противостолбнячной, дифтерийной и ацеллюлярной коклюшной вакциной для подростков и взрослых (Tdap) и вакциной против Herpes zoster (HZ) в течение 10 лет, предшествовавших пандемии, имели более низкий риск госпитализации по поводу COVID-19 [34]. Риск госпитализации по поводу COVID-19 среди пациентов, привитых двумя вакцинами, был на 52% ниже, чем риск у пациентов без вакцинации против HZ или Tdap. Эти результаты не зависели от коморбидных заболеваний, которые могут способствовать ухудшению исходов после заражения COVID-19 [35]. Отсутствие летальных исходов от COVID-19 в возрастной группе детей 0–9 лет, по наблюдениям R.A. Okuyay (2020), у которых был высокий титр противокклюшных антител, также могло свидетельствовать о возможности незарегистрированной сопутствующей коклюшной инфекции.

В декабре 2024 г. были опубликованы результаты многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в 7 крупных очагах коклюша в рамках эпидемиологического исследования в различных штатах США [36]. Среди 765 случаев заболевания коклюшем в очагах в период с 01.01.2020 по 15.02.2023 было установлено 6 случаев коинфекции коклюша и SARS-CoV-2-инфекции, что составило 0,78%. 5 из 6 человек с подтвержденной сочетанной инфекцией заболели COVID-19 после начала коклюшного кашля. Случаями ко-инфекции считали лабораторно подтвержденную SARS-CoV-2-инфекцию в период за 30 дней до и 30 дней после начала коклюшного кашля. Тяжелые осложнения и неблагоприятные исходы (судороги, энцефалопатия, пневмония, необходимость госпитализации, смерть) регистрировали у 3 из 6 больных с коинфекцией (50%) и у 36 из 694 больных коклюшем. Необходимо отметить, что среди больных сочетанной инфекцией 2 были детьми первого года жизни, 4 (66,7%) – взрослыми старше 20 лет. Возрастная структура больных коклюшем была представлена более равномерно из 694 обследованных с коклюшем как моноинфекцией 8,6% были в возрасте до 1 года, 18,3% – 1–6 лет, 8,9% – 7–10 лет, 23,6% – 11–19 лет, 40,5% – взрослые старше 20 лет.

Существующее сходство в патогенезе и эпидемиологии COVID-19 и коклюша, частое сочетание *B. pertussis* с другими респираторными патогенами, представленные данные эпидемиологического исследования в очагах коклюша делают актуальным анализ клинических проявлений и рисков сочетанного течения коклюша и COVID-19 у детей [18, 22, 35].

Анализ клинических случаев сочетанного течения коклюша и COVID-19

В литературе приведено 2 описания сочетанного течения коклюша и COVID-19 у детей [20, 21]. Обращает на себя внимание, что у ребенка первого месяца жизни, по наблюдению О.П. Поповой и др. (2024), у которого методом ПЦР-мазков из ротоглотки были выявлены РНК риновирусов и SARS-CoV-2 и ДНК *B. pertussis*, дебют заболевания соответствовал риновирусной инфекции (выраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей на фоне нормальной температуры тела и самочувствия). С 11-х суток присоединился сухой кашель, на 13-е сутки обратились за медицинской помощью к педиатру, который диагностировал ОРВИ и рекомендовал симптоматическую терапию. В последующие дни кашель нарастал, приобрел приступообразный характер, сопровождался гиперемией лица. На 21-е сутки ребенок повторно обследован педиатром, на рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено, лейкоциты — $12,6 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем разворачивалась манифестация коклюша тяжелой степени (частота приступов кашля до 25 в сутки, приступы кашля с цианозом лица) тяжести с развитием кратковременных задержек дыхания, коклюшной энцефалопатии. Лейкоцитоз вырос к 29–30-м суткам от начала заболевания (7-м суткам госпитализации) до $86,8 \times 10^9/\text{л}$. Клинически и рентгенологически подтверждены бронхолит, осложненный дыхательной недостаточностью 2 степени (ДН 2), а также верхнедолевая правосторонняя пневмония. Явления бронхообструкции, вероятно, были обусловлены риновирусами, сначала вызвавшими клиническую картину характерного поражения верхних дыхательных путей, в дальнейшем — бронхолита. Этиология пневмонии была сочетанной. Отмечены субфебрильные подъемы температуры. К выздоровлению привело комплексное лечение с использованием препарата группы карбапенемов после курса азитромицина в начале госпитализации; оксигенотерапия, противоотечная терапия, включая дексаметазон, нормальный человеческий иммуноглобулин (внутривенно), препарат интерферона альфа-2β, симптоматические средства.

Предшествующее изучение авторами сочетания коклюша и риновирусной инфекции у детей, большинство из которых были раннего возраста, показало частое развитие у больных коклюшем бронхита, реже — пневмонии. При этом у 82,4% пациентов отмечали низкое содержание натуральных киллеров, у 94,4% и 61,1% — низкое содержание интерферона-гамма и интерферона-альфа соответственно. Сочетанная инфекция усиливала цитокиновый дисбаланс, характерный для периода разгара коклюша, что способствовало негладко-

му течению заболевания [2, 19, 20]. Проведенное исследование также отмечает, что манифестация сочетанной инфекции в 40% случаев имела место с первой недели заболевания, в 50% — со второй [19].

В другом описанном клиническом случае заболевания сочетанной этиологии у непривитой девочки 4 месяцев из семейного очага коклюша и новой коронавирусной инфекции дебют характеризовался типичными клиническими проявлениями коклюша [22]. Через неделю от начала появления сухого покашливания на фоне нормальной температуры тела кашель усилился, принял приступообразный характер. Возник эпизод задержки дыхания, по поводу которого бригадой скорой медицинской помощи девочка была доставлена в инфекционный стационар с диагнозом: «Острый обструктивный бронхит, ДН 1». При обследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отделяемого из носоглотки выявлены ДНК *Bordetella pertussis* и РНК SARS-CoV-2. В представленном случае новая коронавирусная инфекция протекала в форме острой респираторной инфекции с проявлениями ринофарингита и бронхолита, осложненного ДН I. При поступлении в стационар у девочки имел место лишь незначительный лейкоцитоз с сохранением возрастных особенностей формулы крови. Лимфоцитоз до 66% сформировался лишь на 4-й неделе от начала заболевания (3-й неделе периода судорожного кашля) при нормализации количества лейкоцитов. На 29-е сутки болезни состояние ребенка вновь ухудшилось, участились приступы кашля и отмечен кратковременный эпизод задержки дыхания. У девочки отмечали субфебрильные повышения температуры тела и умеренно выраженные катаральные явления (гиперемия зева, заложенность носа, ринорея), вновь развился синдром бронхообструкции, осложненный дыхательной недостаточностью 1 степени, отмечали субфебрильные повышения температуры тела. Несмотря на отрицательные результаты исследования мазков из носоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР, нельзя было исключить вторичное наложение респираторной вирусной инфекции у больного коклюшем и COVID-19. Особенностью случая также явилось длительное (более 2 недель) повторное выделение РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки. Коклюш по клинико-гематологическим признакам соответствовал среднетяжелой форме заболевания, но наличие бронхолита и повторного эпизода бронхита с бронхообструктивным синдромом и развитием дыхательной недостаточности, а также описанные медицинскими работниками и родителями эпизоды кратковременного нарушения ритма дыхания обуславливали тяжелое состояние ребенка, требовавшее нахождения в ОРИТ

и респираторной поддержки, что не позволяет исключить тяжелую форму коклюша.

Заключение

Эпидемиологический мониторинг коклюша, проводимый в различных странах и регионах мира, выявил общие для большинства стран закономерности. Под влиянием пандемии COVID-19 отмечалось существенное снижение заболеваемости в большинстве стран мира, проводивших карантинные мероприятия, с последующим лавинообразным ростом числа заболевших коклюшем. Это отчасти объясняется отсутствием контактов и невключением в эпидемический процесс подростков и взрослых, переносящих преимущественно легкие и атипичные формы заболевания, но являющихся основными источниками заражения детей раннего возраста, а также некоторым уменьшением своевременности охвата вакцинацией подлежащих ей контингентов, что можно отметить и по представленным данным в Государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2020–2023 гг. (см. рис. 7). В странах, не введших ограничительных противоэпидемических мероприятий, таких изменений не наблюдалось (Япония). В некоторых странах в 2023 г. отмечена тенденция к изменению сезонности (Китай). Различается динамика возрастной структуры заболевших коклюшем: в большинстве случаев резкий рост отмечен за счет увеличения числа детей первого полугодия жизни, кроме стран, где активно применяется вакцинация беременных. Исследователи из Южной Кореи показали четкое положительное влияние вакцинации беременных на возрастную состав заболевших: скачкообразный рост зарегистрированных случаев коклюша приходился в основном на возрастную группу 8–19 лет. При этом авторы отмечают на фоне небольшого числа зарегистрированных (21 и 31 человек соответственно) в 2021 и 2022 гг. высокую долю заболевших в возрасте старше 65 лет. В постпандемическом периоде существенно увеличилась нагрузка на органы здравоохранения в связи со значительным ростом числа детей в возрасте до 1 года, в том числе первых 3 месяцев жизни, у которых преобладал тяжелый коклюш негладкого течения. Однако, по данным китайских авторов, в 2023–2024 гг. доля коклюша тяжелой степени тяжести возросла по сравнению с 2019 и 2022 гг., когда среди заболевших также доминировали дети первых 3 месяцев жизни [15], что требует анализа микробиологических особенностей вызывающих заболевание патогенов и их взаимного влияния. В 2 описанных в отечественной литературе клинических случаях сочетанного течения коклюша и новой коронавирусной инфекции, в том числе

у 1 ребенка в мазках из ротоглотки дополнительно был выявлен риновирус, течение заболевания было тяжелым, преимущественно за счет развития бронхолита, осложненного дыхательной недостаточностью. Выраженной лихорадки и интоксикации, характерной для COVID-19, не отмечали. Явления бронхолита, вероятно, были обусловлены SARS-CoV-2, хотя аналогичные осложнения нередко вызывают и другие респираторные вирусы (например, респираторно-синцитиальный или риновирус, обнаруженный у одного из больных). Сочетанное течение инфекционных заболеваний утяжеляет клиническую картину, удлиняет период выделения SARS-CoV-2, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения пациентов.

Представленный анализ литературных источников последних лет убедительно демонстрирует необходимость дальнейшего совершенствования этиологической диагностики острых респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем, с включением в состав выявляемых патогенов возбудителей коклюша и нового коронавируса. В этой связи актуально внедрение автоматизированных систем молекулярной диагностики с помощью мультиплексных ПЦР, обеспечивающих возможность одновременного выявления до 23 респираторных патогенов (респираторных вирусов: гриппа, негриппозной этиологии, включая сезонные коронавирусы, Mers-CoV и SARS-CoV-2, а также бактериальные возбудители: *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Представляется также целесообразным обследование на новую коронавирусную инфекцию больных коклюшем с нехарактерными респираторными проявлениями, а на коклюш — длительно кашляющих реконвалесцентов COVID-19.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с.
2. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко, С.М.Харит, Н.Н.Курова, Г.Я.Ценева. М.: Комментарий, 2014. — 176 с.
3. Казанцев, А.П. Коклюш / А.П. Казанцев, В. М. Волжанин // Руководство по инфекционным болезням / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, В.В. Васильев [и др.]. — Кн. 1.-4-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — С. 554–558.
4. Markey K, Douglas-Bardsley A, Asokanathan C. et al. Improvement in serological diagnosis of pertussis by external quality assessment. *J Med Microbiol.* 2019 May;68(5):741-747.
5. Burrell R, Saravanas G, Britton PN. Unintended impacts of COVID-19 on the epidemiology and burden of paediatric respiratory infections. *Paediatr Respir Rev.* 2023 Aug 3;S1526-0542(23)00044-1.
6. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on *Bordetella pertussis* infections in England. *BMC Public Health.* 2022 Feb 28;22(1):405.

7. Hirae K, Hoshina T, Koga H. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of other communicable diseases in Japan. *Int J Infect Dis.* 2023 Mar;128:265-271.
8. UK Health Security Agency. Research and analysis confirmed cases of pertussis in England by month; 2024. [cited 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-epidemiology-in-england-2024>.
9. Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, Brown EH and Zimmermann Y (2023). Pertussis outbreak mainly in unvaccinated young children in ultra-orthodox Jewish groups, Jerusalem, Israel 2023. *Epidemiology and Infection*, 151, e166, 1–6.
10. Linardos G, Coltella L, Ranno S, et al. Whooping Cough Cases Increase in Central Italy after COVID-19 Pandemic. *Antibiotics.* 2024; 13(5):464.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024. [cite 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1715164562.pdf>.
12. Cho S, Kim DW, Achangwa C, et al. Pertussis in the elderly: Plausible amplifiers of persistent community transmission of pertussis in South Korea. *J Infect.* 2024 Sep;89(3):106232.
13. Korea Disease Control and Prevention. Infectious disease portal. [cite 2024 Dec 12]. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a30501000000&bid=0031&ist_no=725602&act=view.
14. Hu Y, Wang L, Yao K, Wang Q. Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China. *Pulmonology.* 2024 Nov-Dec;30(6):636-638.
15. Sun Z, Zhang H, Yang Y, Wan H, Wang Y. Impacts of geographic factors and population density on the COVID-19 spreading under the lockdown policies of China. *Sci Total Environ.* 2020 Dec 1;746:141347.
16. Mengyang, Guo et al. Resurgence and atypical patterns of pertussis in China. *Journal of Infection.* 2024; 88 (4): 106140.
17. Liu Y, Ye Q. Resurgence and the shift in the age of peak onset of pertussis in southern China. *J Infect.* 2024 Aug;89(2):106194.
18. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинации / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96.
19. Попова, О.П. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей / О.П. Попова [и др.] // Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. — 2021. — Т. 66, № 5. — С. 82–87.
20. Попова, О.П. Сочетанное течение тяжёлой формы коклюша с риновирусной инфекцией и COVID-19 у ребёнка раннего возраста / О.П. Попова [и др.] // Детские инфекции. — 2024. — Т. 23, № 2. — С. 52–54.
21. Константинова. Е.Ю. Клинический случай сочетанной новой коронавирусной инфекции и коклюша у непривитого ребенка / Е.Ю. Константинова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 5. — С. 109–115.
22. Трушакова, С.В. Диагностика респираторных вирусных инфекций у детей с коклюшем / С.В. Трушакова [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2024: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 16–17 апреля 2024 года) / под ред. академика РАН В.Г. Акимкина. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. — С. 118–120.
23. Эволюция пандемии COVID-19: монография / Н.А. Беляков, С.Ф. Багненко, В.В. Рассохин [и др.]. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. — 410 с.
24. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 / А.А. Андреев, Ю.В. Андрейчук, В.Г. Арсентьев [и др.]. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. — 260 с.
25. Фисун, А.Я. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (Covid-19) / А. Я. Фисун, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко, К.В. Жданов, К.В. Козлов // Артериальная гипертензия. — 2020. — Т. 26, №3. — С. 2248–2262.
26. Яровая, Г.А. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (К 90-летию открытия системы) / Г.А. Яровая, А.Е. Нешкова // Биоорганическая химия. — 2015. — Т. 41, № 3. — С. 275.
27. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology.* 2020. Oct 14; 41(12):1100–1115.
28. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020 Jul 7; 9: e59177. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
29. Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by Bordetella pertussis infection. *Lung.* 2010 Jan;188 Suppl 1: S73-79.
30. Wettstein L, Weil T, Conzelmann C. et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits TMPRSS2 protease activity and SARS-CoV 2 infection. *Nat Commun.* 2021 Mar 19;12(1):1726.
31. Lietz S, Sommer A, Sokolowski LM et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits pertussis toxin. *J Biol Chem.* 2024 Oct 30;300(12):107950.
32. Okyay RA, Sahin AR, Aguinada RA, Tasdogan AM. Why are Children Less Affected by COVID-19? Could there be an Overlooked Bacterial Co-Infection? *EJMO* 2020;4(1):104–105.
33. Liniger M, Zuniga A, Tamin A et al. Induction of neutralising antibodies and cellular immune responses against SARS coronavirus by recombinant measles viruses. *Vaccine* 2008;26:2164-74.
34. Salas J, Morley JE, Hoft DF, Scherrer JF. Lower risk for COVID-19 hospitalization among patients in the United States with past vaccinations for herpes zoster and tetanus, diphtheria and pertussis. *Prev Med Rep.* 2023 Jun 25; 35:102302.
35. Zhang Y, Ran Z, Tian M, et al. Commensal microbes affect host humoral immunity to Bordetella pertussis infection. *Infection and immunity* 2019;87:e00421-19.
36. Berry I, Cole M, Silk B, et al. SARS-Cov-2 coinfections among pertussis cases identified through the Enhanced Pertussis Surveillance system in the United States, January 2020 – February 2023. *PLoS ONE* 19(12): e0311488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311488>

References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 (in Russian).
- Babachenko I.V., Xarit S.M., Kurova N.N., Ceneva G.Ya. Whooping cough in children. M.: Kommentarij, 2014: 176 (in Russian).
- Kazantsev A.P., Volzhanin V.M. Rukovodstvo po infekcionnym boleznjam / Ye. S. Belozarov, YU. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'yev [i dr.]. — Kn. 1.- 4-ye izd., pererab. i dop. — SPb.: OOO "Izdatel'stvo Foliant", 2011: 554-558 (in Russian).
- Markey K, Douglas-Bardsley A, Asokanathan C. et al. Improvement in serological diagnosis of pertussis by external quality assessment. *J Med Microbiol.* 2019 May;68(5):741-747.
- Burrell R, Saravanas G, Britton PN. Unintended impacts of COVID-19 on the epidemiology and burden of paediatric respiratory infections. *Paediatr Respir Rev.* 2023 Aug 3;S1526-0542(23)00044-1.

6. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Bordetella pertussis infections in England. BMC Public Health. 2022 Feb 28;22(1):405.
7. Hirae K, Hoshina T, Koga H. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of other communicable diseases in Japan. Int J Infect Dis. 2023 Mar;128:265-271.
8. UK Health Security Agency. Research and analysis confirmed cases of pertussis in England by month; 2024. [cited 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-epidemiology-in-england-2024>.
9. Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, Brown EH and Zimmermann Y (2023). Pertussis outbreak mainly in unvaccinated young children in ultra-orthodox Jewish groups, Jerusalem, Israel 2023. Epidemiology and Infection, 151, e166, 1–6.
10. Linardos G, Coltella L, Ranno S, et al. Whooping Cough Cases Increase in Central Italy after COVID-19 Pandemic. Antibiotics. 2024; 13(5):464.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024. [cite 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1715164562.pdf>.
12. Cho S, Kim DW, Achangwa C, et al. Pertussis in the elderly: Plausible amplifiers of persistent community transmission of pertussis in South Korea. J Infect. 2024 Sep;89(3):106232.
13. Korea Disease Control and Prevention. Infectious disease portal. [cite 2024 Dec 12]. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a30501000000&bid=0031&ist_no=725602&act=view.
14. Hu Y, Wang L, Yao K, Wang Q. Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China. Pulmonology. 2024 Nov-Dec;30(6):636-638.
15. Sun Z, Zhang H, Yang Y, Wan H, Wang Y. Impacts of geographic factors and population density on the COVID-19 spreading under the lockdown policies of China. Sci Total Environ. 2020 Dec 1;746:141347.
16. Mengyang, Guo et al. Resurgence and atypical patterns of pertussis in China. Journal of Infection. 2024; 88 (4): 106140.
17. Liu Y, Ye Q. Resurgence and the shift in the age of peak onset of pertussis in southern China. J Infect. 2024 Aug;89(2):106194.
18. Babachenko I.V. Zhurnal infektologii. 2019; 11, № 2: 88 – 96 (in Russian).
19. Popova, O.P. [i dr.]. Ros vestn perinatol i pediatri. 2021; 66, №5: 82-87 (in Russian).
20. Popova, O.P. [i dr.]. Detskie infekcii. 2024; 23, №2: 52-54 (in Russian).
21. Konstantinova. E.Yu. Zhurnal infektologii. 2022; 14, № 5: 109 – 115 (in Russian).
22. Trushakova, S.V. [i dr.]. Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' 2024: sbornik tezisov Kongressa s mezhdunarodny'm uchastiem (Moskva, 16 – 17 aprelya 2024 goda) / pod red. akademika RAN V.G. Akimkina. M.: FBUN Cznii E'pidemiologii Rospotrebnadzora, 2024: 118-120 (in Russian).
23. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassoixin V.V. [i dr.] Evolution of the COVID-19 pandemic: monograph. SPb., Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr. 2021; 410 (in Russian).
24. Andreenko A. A., Andreychuk Yu. V., Arsentyev V. G. [i dr.] Infection caused by SARS-CoV-2; Military Medical Academy named after S.M. Kirov. — St. Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 2023; 48 (in Russian).
25. Fisun A. Ya., Cherkashin D. V., Ty'renko V. V., Zhdanov K. V., Kozlov K. V. Arterial'naya gipertoniya. 2020; 26, №3: 2248-2262 (in Russian).
26. Yarovaya, G. A., Neshkova A. E. Bioorganicheskaya khimiya. 2015; 41, № 3: 275. (in Russian).
27. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis // Trends in Immunology. Oct 14; 41(12):1100 – 1115.
28. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. Elife. 2020 Jul 7;9:e59177.
29. Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by Bordetella pertussis infection. Lung. 2010 Jan;188 Suppl 1:S73-9.
30. Wettstein L, Weil T, Conzelmann C. et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits TMPRSS2 protease activity and SARS-CoV 2 infection. Nat Commun. 2021 Mar 19;12(1):1726.
31. Lietz S, Sommer A, Sokolowski LM et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits pertussis toxin. J Biol Chem. 2024 Oct 30;300(12):107950.
32. Okyay RA, Sahin AR, Aguinada RA, Tasdogan AM. Why are Children Less Affected by COVID-19? Could there be an Overlooked Bacterial Co-Infection? EJMO 2020;4(1):104 – 105.
33. Liniger M, Zuniga A, Tamin A et al. Induction of neutralising antibodies and cellular immune responses against SARS coronavirus by recombinant measles viruses. Vaccine. 2008; 26: 2164-74.
34. Salas J, Morley JE, Hoft DF, Scherrer JF. Lower risk for COVID-19 hospitalization among patients in the United States with past vaccinations for herpes zoster and tetanus, diphtheria and pertussis. Prev Med Rep. 2023 Jun 25;35:102302.
35. Zhang Y, Ran Z, Tian M, et al. Commensal microbes affect host humoral immunity to Bordetella pertussis infection. Infection and immunity 2019;87:e00421-19.
36. Berry I, Cole M, Silk B, et al. SARS-Cov-2 coinfections among pertussis cases identified through the Enhanced Pertussis Surveillance system in the United States, January 2020 – February 2023. PLoS ONE 19(12): e0311488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311488>

Авторский коллектив:

Филаева Надежда Александровна – врач-инфекционист отделения респираторных (капельных) инфекций, аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: filaeva_n19@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна – заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Федерального 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

Курова Наталия Николаевна – старший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)644-63-15, e-mail: kurova@pasteurorg.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

А.В. Кукурика

Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

Efficacy and safety of treatment of HIV-associated multidrug-resistant tuberculosis. Systematic review and meta-analysis

A.V. Kukurika

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

Резюме

Цель: систематический обзор и мета-анализ публикаций, оценивающих влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы: выполнен поиск публикаций по заданным ключевым словам в электронных базах MEDLINE (PubMed), Google Scholar и eLibrary. Для мета-анализа отобраны 27 публикаций с суммарным количеством пациентов 13 944. Мета-анализ проведен с помощью программного обеспечения Review Manager (RevMan версии 5.4; Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Проверку статистической неоднородности исследований осуществляли с помощью Q-теста на основе χ^2 . Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты: по данным проведенного мета-анализа установлено, что частота неблагоприятных исходов у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ превышала аналогичный показатель в группе без ВИЧ и составила 37%, ОШ=1,49 [ДИ: 1,15–1,93], частота летальных исходов – 20,3%, ОШ=2,02 [95% ДИ: 1,64–2,49]. Среди ВИЧ-инфицированных отмечалась более высокая частота развития нежелательных побочных реакций: ОШ=1,51 [95% ДИ: 1,01–2,26], нежелательных побочных реакций тяжелой степени тяжести: ОШ=1,53 [95% ДИ: 1,1–2,13].

Заключение: результаты мета-анализа показывают, что пациенты с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ характеризуются повышенной частотой неблагоприятных исходов и риском развития любых неблагоприятных побочных реакций, необходим дальнейший анализ проблемы с целью оптимизации результатов лечения среди данной категории населения.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, лечение, эффективность, безопасность.

Abstract

The aim was to conduct a systematic review and meta-analysis of published studies assessing the impact of HIV infection on treatment outcomes and the development of adverse reactions in MDR-TB patients.

Material and Methods. We searched for publications using the specified keywords in MEDLINE (PubMed), Google Scholar, and eLibrary databases. Twenty-seven publications with a total number of 13944 patients were selected for meta-analysis. Meta-analysis was performed using Review Manager software (RevMan version 5.4; Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Statistical heterogeneity of studies was checked using a Q-test based on χ^2 . An effect was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The meta-analysis revealed that the incidence of adverse outcomes in patients with MDR-TB/HIV coinfection was higher than in the HIV-free group and was 37%, OR=1.49 [CI: 1.15-1.93]; the incidence of fatal outcomes was 20.3%, OR=2.02 [95% CI: 1.64-2.49]. Among HIV-infected patients, there was a higher incidence of adverse adverse reactions: OSH=1.51 [95% CI: 1.01-2.26], adverse adverse reactions of severe severity: OSH=1.53 [95% DI: 1.1-2.13].

Conclusion. The results of the meta-analysis show that patients with MDR-TB/HIV coinfection are characterized by an increased incidence of adverse outcomes and risk of any adverse adverse adverse reactions, further analysis of the problem is needed to optimize treatment outcomes in this population.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, HIV infection, treatment, efficacy, safety.

Введение

Несмотря на достигнутый прогресс в борьбе с туберкулезной инфекцией в мире и в Российской Федерации, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) является глобальным препятствием на пути достижения цели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Основой лечения МЛУ-ТБ в настоящее время остается комплексная химиотерапия с включением противотуберкулезных препаратов (ПТП), показатель эффективности лечения остается низким, что обусловлено длительностью терапии, плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов, как следствие – низкой приверженностью к лечению и высокой частотой отрывов [1].

У ВИЧ-инфицированных лиц искажается естественное течение специфического процесса, повышается скорость прогрессирования, распространения, риски генерализации и частоты неблагоприятных исходов МЛУ-ТБ [2]. В условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции показатель эффективности лечения остается недостаточно высоким, комбинированная терапия противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами характеризуется токсичностью и потенцированием нежелательных побочных реакций (НПР), что приводит к частой отмене препаратов и неблагоприятным исходам [3].

Поскольку данные об эффективности и безопасности лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ разнородны, изучение данной проблемы является актуальным для улучшения ключевых эпидемиологических показателей и повышения качества оказания медицинской помощи населению.

Цель исследования – систематический обзор и мета-анализ публикаций, оценивающих влияние ВИЧ-инфекции на исходы лечения и развитие неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ опубликованных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ. Для систематического обзора использована методология PRISMA [4]. Параметры поиска были определены в соответствии со стратегией PICOS [5], оптимизированной для систематического обзора и мета-анализа (табл. 1).

Отбор данных

Систематический поиск литературы проводился в электронных базах данных, включая PubMed, Google Scholar и eLibrary, по ключевым словам «multidrug resistant tuberculosis», «HIV», «treatment outcomes», «adverse drug reactions», «туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью», «ВИЧ-инфекция», «исходы лечения», «неблагоприятные побочные реакции». Задан временной интервал с 2012 по 2024 г. включительно. Дата последнего обращения – 18.08.2024. Далее выполнен ручной поиск по перекрестным ссылкам и по библиографии для выявления потенциально подходящих публикаций.

Общая последовательность отбора публикаций для анализа представлена на рисунках 1, 2.

Анализ данных

Первичным показателем оценки была связь неблагоприятных исходов лечения МЛУ-ТБ и развития НПР с наличием ВИЧ-инфекции, что определило группы сравнения: пациенты с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ и с моноинфекцией МЛУ-ТБ. Далее был проведен мета-анализ подгрупп для оценки влияния ВИЧ на частоту летальных исходов и развитие НПР тяжелой степени тяжести.

Мета-анализ проводился с помощью программного обеспечения Review Manager (RevMan версии 5.4; Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью

Таблица 1

Критерии включения в исследование

PICOS	Критерии включения в систематический обзор и мета-анализ
Пациенты (P)	Пациенты с микробиологически подтвержденным диагнозом МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией
Вмешательство (I)	Противотуберкулезное лечение
Сравнение (C)	Благоприятные исходы, отсутствие НПР
Результаты (O)	Неблагоприятные исходы, наличие НПР
Дизайн исследования (S)	Когортные исследования



Рис. 1. Схема отбора исследований по эффективности лечения коинфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ



Рис. 2. Схема отбора исследований по безопасности лечения коинфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ

Q-теста на основе χ^2 . Модель случайных эффектов была принята при $P < 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 > 40\%$, модель фиксированного эффекта — при $P \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристики исследований

Для проведения мета-анализа по оценке эффективности лечения при первоначальном поиске выявлено 662 публикации. Согласно критериям вклю-

чения, для анализа отобраны 18 исследований с общим количеством пациентов 10 476, положительный ВИЧ-статус имели 4094 человека. Исходы «лечение завершено» и «излечен» приравнивались к благоприятным; «неэффективное лечение», «умер», «потеря из-под наблюдения» – к неблагоприятным. Частота неблагоприятных исходов в группе МЛУ-ТБ/ВИЧ составила 37%, что соответствовало таковому показателю в группе без ВИЧ-инфекции (36,7%). Далее проведен анализ в подгруппе пациентов с летальными исходами, общая частота которых составила

20,3% среди ВИЧ-инфицированных против 10,4% лиц с отрицательным ВИЧ-статусом (табл. 2).

Для дальнейшего анализа безопасности лечения коинфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ отобраны 9 публикаций с общим количеством пациентов 3468, положительный ВИЧ-статус имели 1608 лиц. Проведен анализ по группам сравнения, где отдельно выделены пациенты с любыми НПР и НПР тяжелой степени тяжести. Частота НПР существенно не различалась и составила 72,9% среди ВИЧ-позитивных, 74,7% среди ВИЧ-негативных лиц (табл. 3).

Таблица 2

Характеристики исследований, оценивающих исходы лечения

Автор, год [ссылка]	Всего, n	МЛУ/ВИЧ			МЛУ		
		Неблагоприятные, n	Умерли, n	Всего, n	Неблагоприятные, n	Умерли, n	Всего, n
Bastard, 2018 [6]	1369	131	80	418	363	67	951
Brust, 2018 [7]	206	41	19	150	10	3	56
Oladimeji, 2014 [8]	162	7	7	28	17	17	134
Ndjeka, 2018 [9]	200	32	19	134	22	6	66
Satti, 2012 [10]	134	30	29	94	18	17	40
Meressa, 2015 [11]	612	40	27	133	91	58	479
van der Walt, 2016 [12]	671	149	123	393	54	35	278
Mugabo, 2015 [13]	363	45	16	95	105	29	268
Shin, 2017 [14]	588	110	90	408	37	28	180
Mohr, 2015 [15]	757	250	101	539	90	22	218
Wakjira, 2022 [16]	131	13	13	34	21	21	97
Loveday, 2015 [17]	1480	460	180	1104	160	43	376
Leveri, 2019 [18]	332	30	22	116	49	34	216
Huerga, 2017 [19]	144	12	9	34	23	12	110
Alene, 2017 [20]	242	15	9	51	47	22	191
Sam, 2018 [21]	486	41	32	117	67	45	369
Van, 2020 [22]	2240	99	49	204	499	177	2036
Limenh, 2024 [23]	359	11	-	42	31	-	317
Всего	10476	1516	825	4094	1704	636	6382

Таблица 3

Характеристики исследований, оценивающих развитие НПР у пациентов

Автор, год [ссылка]	Всего, n	МЛУ-ТБ/ВИЧ		МЛУ-ТБ	
		НПР, n	Всего, n	НПР, n	Всего, n
Smith, 2020 [24]	206	54	56	144	150
Jacobs, 2012 [25]	341	84	254	11	87
Brust, 2013 [26]	91	74	76	15	15
Hughes, 2019 [27]	58	41	46	9	12
Conradie, 2020 [28]	109	56	56	53	53
Merid, 2019 [29]	570	206	416	86	154
Harris, 2012 [30]	151	60	86	27	65
van der Walt, 2013 [31]	1390	504	544	803	846
Shean, 2013 [32]	115	29	48	38	67

Автор, год [ссылка]	Всего, n	МЛУ-ТБ/ВИЧ		МЛУ-ТБ	
		НПР, n	Всего, n	НПР, n	Всего, n
Modongo, 2014 [33]	437	185	288	85	149
Всего	3468	1173	1608	1391	1860

Мета-анализ

Данные мета-анализа показали, что у ВИЧ-инфицированных лиц шансы неблагоприятных исходов были выше в 1,49 раза (95% ДИ: 1,15 – 1,93) по сравнению с группой пациентов без ВИЧ. Выявлена значительная гетерогенность среди исследований ($I^2 = 82\%$, $p = 0,002$) (рис. 3).

Проанализирована когорта пациентов с летальными исходами. Среди лиц с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ риск смертности увеличивался в 2,02 раза (95% ДИ: 1,64 – 2,49) по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Выявлена умеренная статистически значимая гетерогенность ($I^2 = 55\%$, $p < 0,00001$) (рис. 4).

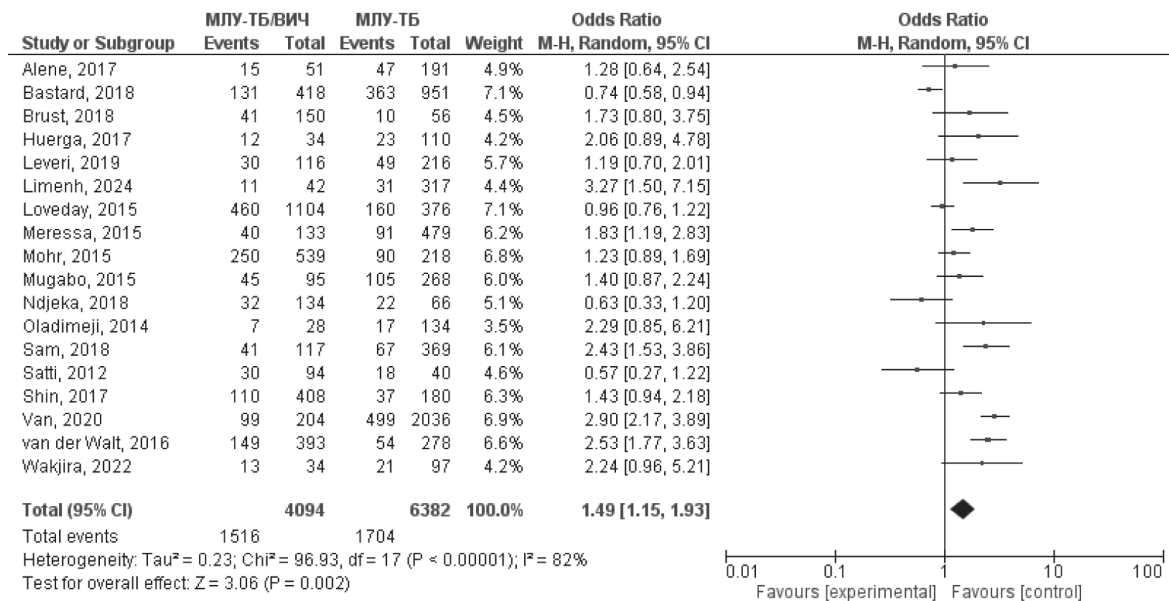


Рис. 3. Неблагоприятные исходы у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

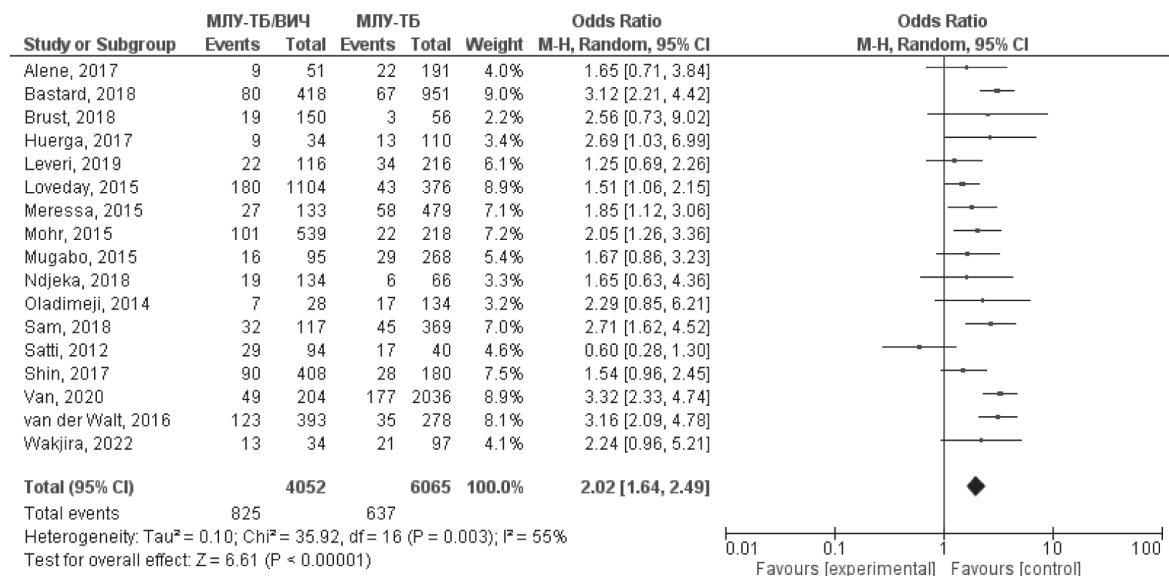


Рис. 4. Летальные исходы у пациентов с ко-инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

Согласно полученным данным, пациенты с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ имели более высокий риск развития НПР по сравнению с больными МЛУ-ТБ без ВИЧ. Шансы НПР у ВИЧ-положительных пациентов увеличивались в 1,51 раза (95% ДИ: 1,01 – 2,26). Выявлена значительная неоднородность среди исследований ($I^2 = 67\%$, $p = 0,04$) (рис. 5).

Проведен анализ в подгруппе пациентов с НПР тяжелой степени тяжести. В когорте пациентов с ко-инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ риск развития НПР был выше в 1,53 раза (95% ДИ: 1,1 – 2,13) с отсутствием гетерогенности (рис. 6).

Обсуждение

Проведенный мета-анализ дополняет имеющиеся сведения о непосредственной связи ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ с неблагоприятными исходами в целом и повышенным риском летальности у пациентов данной категории. ВИЧ-инфекция увеличивала частоту развития любых НПР, в том числе НПР тяжелой степени тяжести среди пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ.

Согласно ранее проведенным литературным обзорам и мета-анализам, эффективность лечения ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ уступает таково-

му показателю среди лиц без ВИЧ: эффективное лечение достигнуто у 56,9% пациентов, смертность составила 38% [34], риски неблагоприятных исходов в группе ВИЧ-инфицированных лиц были выше в 1,18 раза, смертности – в 1,5 раза по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами [35], у ВИЧ-положительных лиц шансы успешного лечения снижались на 38%, риск смерти увеличивался на 35% [36], соотношение успешного и неудачного окончания лечения составляло примерно 2:1, объединенный коэффициент риска благоприятного исхода лечения равнялся 0,87 [37].

В отношении безопасности лечения полученный результат согласуется с ранее опубликованными мета-анализами [38,39], где выявлено, что ко-инфекция МЛУ-ТБ/ВИЧ была связана с повышенным риском развития НПР, а именно ототоксичности, нефротоксичности и нарушения психики.

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Все публикации были на английском языке, большинство исследований проведено в африканском регионе, что не позволяет объективно экстраполировать полученный результат на мировую популяцию. В подавляющем большинстве литературных источников отсутствовали данные о

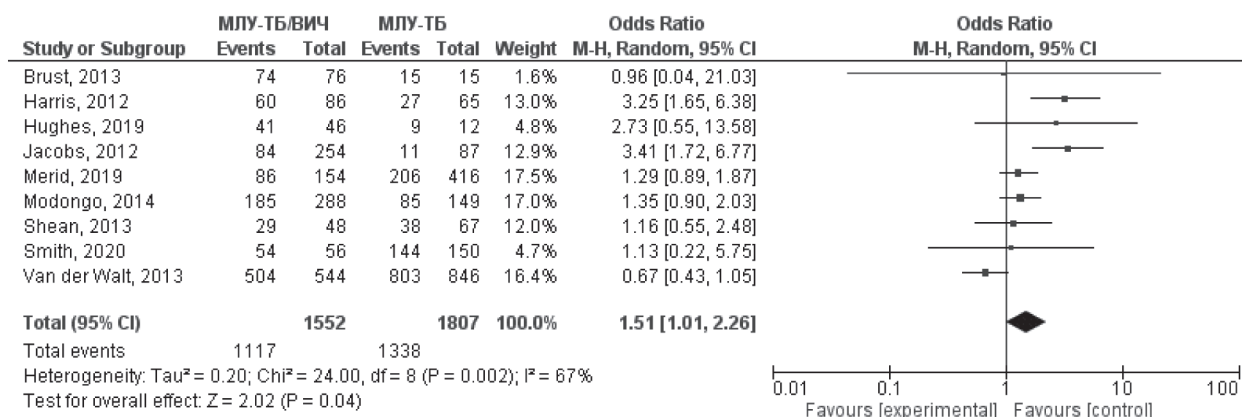


Рис. 5. Риск НПР у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

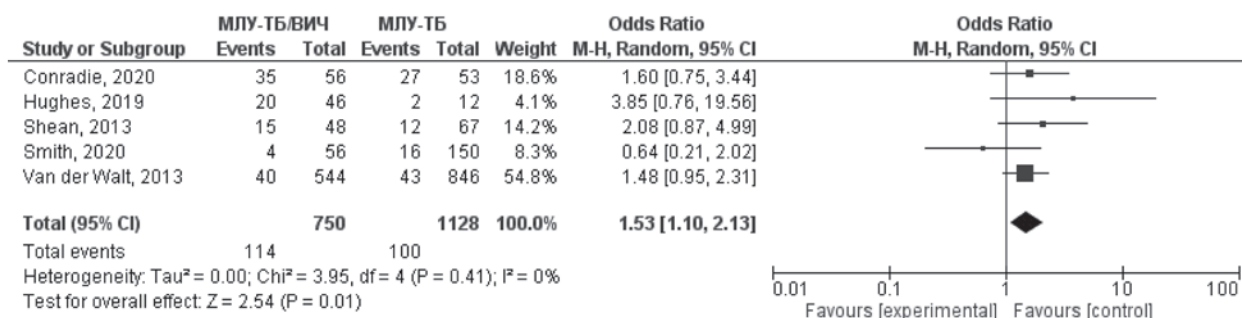


Рис. 6. Риск НПР тяжелой степени тяжести у пациентов с коинфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ без ВИЧ

включенных в схемы противотуберкулезной и антиретровирусной терапии препаратами, вирусной нагрузке и количестве CD4-лимфоцитов, коморбидности, что не позволило оценить их дополнительное влияние на исходы комплексного лечения ко-инфекции МЛУ-ТБ/ВИЧ.

Заключение

Пациенты ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ характеризуются повышенной частотой неблагоприятных исходов и риском развития любых неблагоприятных побочных реакций, необходим дальнейший анализ проблемы с целью оптимизации результатов лечения среди данной категории населения. Полюку в настоящее время в режимы химиотерапии МЛУ-ТБ активно внедряются новые высокоэффективные лекарственные средства с противотуберкулезной активностью, актуальным является изучение эффективности и безопасности лечения с их применением.

Литература

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023
2. Дегтярева С.Ю., Зимица В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом // Туберкулез и болезни лёгких. — 2022. — Т. 100, № 1. — С. 33–40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>
3. Кукурика А.В., Веселова Е.И., Паролина Л. Е., Ловачева О. В. Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. — 2022. — Т. 100, № 11. — С. 56-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>
4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Tianjing Li, Loder E.W., MayoWilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. 372; 71. doi: 10.1136/bmj.n71.
5. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014 Nov 21;14:579. doi: 10.1186/s12913-014-0579-0.
6. Bastard M, Sanchez-Padilla E, du Cros P, Khamraev AK, Parpieva N, Tillyashaykov M, Hayrapetyan A, Kimenyev K, Khurkhumal S, Dlamini T, Perez SF, Telnov A, Hewison C, Varaine F, Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*. 2018 Mar 8;13(3):e0193491. doi: 10.1371/journal.pone.0193491
7. Brust JCM, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Allana S, Campbell A, Johnson BA, Master I, Mthiyane T, Lachman S, Larkan LM, Ning Y, Malik A, Smith JP, Gandhi NR. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125
8. Oladimeji O, Isaakidis P, Obasanya OJ, Eltayeb O, Khogali M, Van den Bergh R, Kumar AM, Hinderaker SG, Abdurrahman ST, Lawson L, Cuevas LE. Intensive-phase treatment outcomes among hospitalized multidrug-resistant tuberculosis patients: results from a nationwide cohort in Nigeria. *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e94393. doi: 10.1371/journal.pone.0094393
9. Ndjeka N, Schnippel K, Master I, Meintjes G, Maartens G, Romero R, Padanilam X, Enwerem M, Chotoo S, Singh N, Hughes J, Variava E, Ferreira E, Te Riele J, Ismail N, Mohr E, Bantubani N, Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*. 2018 Dec 20;52(6):1801528. doi: 10.1183/13993003.01528-2018
10. Satti H, McLaughlin MM, Hedt-Gauthier B, Atwood SS, Omotayo DB, Ntlamelle L, Seung KJ. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho. *PLoS One*. 2012;7(10):e46943. doi: 10.1371/journal.pone.0046943
11. Meressa D, Hurtado RM, Andrews JR, Diro E, Abato K, Daniel T, Prasad P, Prasad R, Fekade B, Tedla Y, Yusuf H, Tadesse M, Tefera D, Ashenafi A, Desta G, Aderaye G, Olson K, Thim S, Goldfeld AE. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia--an observational cohort study. *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1181-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207374
12. van der Walt M, Lancaster J, Shean K. Tuberculosis Case Fatality and Other Causes of Death among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in a High HIV Prevalence Setting, 2000-2008, South Africa. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0144249. doi: 10.1371/journal.pone.0144249
13. Mugabo P, Adewumi AO, Theron D, Burger A, Van ZL. Do HIV infection and antiretroviral therapy influence multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes? *Afr J Pharm Pharmacol*. 2015;9(35):875–80.
14. Shin SS, Modongo C, Boyd R, Caiphus C, Kuete L, Kgwaadira B, Zetola NM. High treatment success rates among HIV-infected Multidrug-resistant tuberculosis patients after expansion of antiretroviral therapy in Botswana, 2006–2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(1):65–71.
15. Mohr E, Cox V, Wilkinson L, Moyo S, Hughes J, Daniels J, Muller O, Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(7):425-32. doi: 10.1093/trstmh/trv037
16. Wakjira MK, Sandy PT, Mavhandu-Mudzusi AH. Treatment outcomes of patients with MDR-TB and its determinants at referral hospitals in Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262318. doi: 10.1371/journal.pone.0262318.
17. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B, et al.: Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015, 19(2):163–171. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0369>
18. Leverli TH, Lekule I, Mollel E, Lyamuya F, Kilonzo K. Predictors of Treatment Outcomes among Multidrug Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *Tuberc Res Treat*. 2019 Feb 12;2019:3569018. doi: 10.1155/2019/3569018.
19. Huerga N, Bastard M, Kamene M, Wanjala S, Arnold A, Ouchou N, Chikwanha I, Varaine F. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Mar 1;21(3):314-319. doi: 10.5588/ijtld.16.0661.
20. Alene KA, Viney K, McBryde ES, Tsegaye AT, Clements AC. Treatment outcomes in patients with multidrug-resistant

tuberculosis in north-west Ethiopia. *Trop Med Int Health*. 2017 Mar;22(3):351-362. doi: 10.1111/tmi.12826.

21. Sam S, Shapiro AE, Sok T, Khann S, So R, Khem S, Chhun S, Noun S, Koy B, Sayouen PC, Im Sin C, Bunsiet H, Mao TE, Goldfeld AE. Initiation, scale-up and outcomes of the Cambodian National MDR-TB programme 2006-2016: hospital and community-based treatment through an NGO-NTP partnership. *BMJ Open Respir Res*. 2018 Jun 4;5(1):e000256. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000256.

22. Van LH, Phu PT, Vinh DN, Son VT, Hanh NT, Nhat LTH, Lan NH, Vinh TV, Trang NTM, Ha DTM, Thwaites GE, Thuong NTT. Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 22;20(1):164. doi: 10.1186/s12879-020-4887-1.

23. Limenh LW, Kasahun AE, Sendekie AK, Seid AM, Mitku ML, Fenta ET, Melese M, Workye M, Simegn W, Ayenew W. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors among tuberculosis patients treated at healthcare facilities of Motta Town, Northwest Ethiopia: a five-year retrospective study. *Sci Rep*. 2024 Apr 2;14(1):7695. doi: 10.1038/s41598-024-58080-0

24. Smith JP, Gandhi NR, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Johnson BA, Allana S, Campbell A, Nelson KN, Master I, Brust JCM. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Jan 1;83(1):47-55. doi: 10.1097/QAI.0000000000002190

25. Jacobs T. Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic, South African Family Practice. 2012; 54:6, 531-539, DOI: 10.1080/20786204.2012.10874288

26. Brust JC, Shah NS, van der Merwe TL, Bamber S, Ning Y, Heo M, Moll AP, Loveday M, Lalloo UG, Friedland GH, Gandhi NR. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 1;62(4):436-40. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.

27. Hughes J, Reuter A, Chabalala B, Isaakidis P, Cox H, Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Sep 1;23(9):1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651

28. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, Mendel CM, Egizi E, Moreira J, Timm J, McHugh TD, Wills GH, Bateson A, Hunt R, Van Niekerk C, Li M, Olugbosi M, Spigelman M; Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.

29. Merid MW, Gezie LD, Kassa GM, Muluneh AG, Akalu TY, Yenit MK. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019 Mar 27;19(1):286. doi: 10.1186/s12879-019-3919-1.

30. Harris T, Barden S, Schaaf HS, Petersen L, De Jong G, Fagan JJ. Aminoglycoside-induced hearing loss in HIV-positive and HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients. *S Afr Med J*. 2012 May 8;102(6 Pt 2):363-6. doi: 10.7196/samj.4964.

31. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral na ve MDR-TB patients. *PLoS One*. 2013;8(4):e58817. doi: 10.1371/journal.pone.0058817.

32. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, Lehloeny R, Padanilam X, Wilcox P, Victor TC, van Helden P, Grobusch MP, Warren R, Badri M, Dheda K. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-

resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One*. 2013 May 7;8(5):e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057

33. Modongo C, Sobota RS, Kesenoigile B, Ncube R, Sirugo G, Williams SM, Zetola NM. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis*. 2014 Oct 9;14:542. doi: 10.1186/1471-2334-14-542

34. Isaakidis P, Casas EC, Das M, Tseretopoulou X, Ntzani EE, Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Aug;19(8):969-78. doi: 10.5588/ijtld.15.0123

35. Edessa D, Sisay M, Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Aug 14;15(8):e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.

36. Kajogoo VD, Lalashowi J, Olomi W, Atim MG, Assefa DG, Sabi I. Treatment outcomes of multi-drug resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus co-infection in Africa and Asia: Systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 11;78:103753. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103753

37. Chem ED, Van Hout MC, Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 16;19(1):723. doi: 10.1186/s12879-019-4317-4.

38. Lazarus G, Tjoa K, Iskandar AWB, Louisa M, Sagwa EL, Padayatchi N, Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 4;16(3):e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.

39. Schnippel K, Firnhaber C, Berhanu R, Page-Shipp L, Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):1871-1879. doi: 10.1093/jac/dkx107.

References

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023

2. Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Bezopasnost' i effektivnost' terapii tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'yu vzbuditelya u pacientov s razlichnym VICH-statusom // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. — 2022. — T. 100, No 1. — S. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>

3. Kukurika A.V., Veselova E.I., Parolina L.E., Lovacheva O.V. Bezopasnost' himioterapii u bol'nyh MLU/SHLU-TB v usloviyah shirokoj rasprostranennosti VICH-infekcii // Tuberkulyoz i bolezni lyogkih. — 2022. — T. 100, No 11. — S. 56-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>

4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Tianjing Li, Loder E.W., MayoWilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. 372; 71. doi: 10.1136/bmj.n71.

5. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICO and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res*. 2014 Nov 21;14:579. doi: 10.1186/s12913-014-0579-0.

6. Bastard M, Sanchez-Padilla E, du Cros P, Khamraev AK, Parpieva N, Tillyashaykov M, Hayrapetyan A, Kimenye K, Khurkhumal S, Dlamini T, Perez SF, Telnov A, Hewison C, Varaine F, Bonnet M. Outcomes of HIV-infected versus HIV-non-infected patients treated for drug-resistance tuberculosis: Multicenter cohort study. *PLoS One*. 2018 Mar 8;13(3):e0193491. doi: 10.1371/journal.pone.0193491
7. Brust JCM, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Allana S, Campbell A, Johnson BA, Master I, Mthiyane T, Lachman S, Larkan LM, Ning Y, Malik A, Smith JP, Gandhi NR. Improved Survival and Cure Rates With Concurrent Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Coinfection in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1246-1253. doi: 10.1093/cid/cix1125
8. Oladimeji O, Isaakidis P, Obasanya OJ, Eltayeb O, Khogali M, Van den Bergh R, Kumar AM, Hinderaker SG, Abdurrahman ST, Lawson L, Cuevas LE. Intensive-phase treatment outcomes among hospitalized multidrug-resistant tuberculosis patients: results from a nationwide cohort in Nigeria. *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e94393. doi: 10.1371/journal.pone.0094393
9. Ndjeka N, Schnippel K, Master I, Meintjes G, Maartens G, Romero R, Padanilam X, Enwerem M, Chotoo S, Singh N, Hughes J, Variava E, Ferreira H, Te Riele J, Ismail N, Mohr E, Bantubani N, Conradie F. High treatment success rate for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using a bedaquiline-containing treatment regimen. *Eur Respir J*. 2018 Dec 20;52(6):1801528. doi: 10.1183/13993003.01528-2018
10. Satti H, McLaughlin MM, Hedt-Gauthier B, Atwood SS, Omotayo DB, Ntlamelle L, Seung KJ. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis treatment with early initiation of antiretroviral therapy for HIV co-infected patients in Lesotho. *PLoS One*. 2012;7(10):e46943. doi: 10.1371/journal.pone.0046943
11. Meressa D, Hurtado RM, Andrews JR, Diro E, Abato K, Daniel T, Prasad P, Prasad R, Fekade B, Tedla Y, Yusuf H, Tadesse M, Tefera D, Ashenafi A, Desta G, Aderaye G, Olson K, Thim S, Goldfeld AE. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia--an observational cohort study. *Thorax*. 2015 Dec;70(12):1181-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207374
12. van der Walt M, Lancaster J, Shean K. Tuberculosis Case Fatality and Other Causes of Death among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in a High HIV Prevalence Setting, 2000-2008, South Africa. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0144249. doi: 10.1371/journal.pone.0144249
13. Mugabo P, Adewumi AO, Theron D, Burger A, Van ZL. Do HIV infection and antiretroviral therapy influence multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes? *Afr J Pharm Pharmacol*. 2015;9(35):875-80.
14. Shin SS, Modongo C, Boyd R, Caiphus C, Kuate L, Kgwaadira B, Zetola NM. High treatment success rates among HIV-infected Multidrug-resistant tuberculosis patients after expansion of antiretroviral therapy in Botswana, 2006-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74(1):65-71.
15. Mohr E, Cox V, Wilkinson L, Moyo S, Hughes J, Daniels J, Muller O, Cox H. Programmatic treatment outcomes in HIV-infected and uninfected drug-resistant TB patients in Khayelitsha, South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(7):425-32. doi: 10.1093/trstmh/trv037
16. Wakjira MK, Sandy PT, Mavhandu-Mudzusi AH. Treatment outcomes of patients with MDR-TB and its determinants at referral hospitals in Ethiopia. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262318. doi: 10.1371/journal.pone.0262318.
17. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B, et al.: Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015, 19(2):163-171. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0369>
18. Leverli TH, Lekule I, Mollel E, Lyamuya F, Kilonzo K. Predictors of Treatment Outcomes among Multidrug Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *Tuberc Res Treat*. 2019 Feb 12;2019:3569018. doi: 10.1155/2019/3569018.
19. Hueriga H, Bastard M, Kamene M, Wanjala S, Arnold A, Ouchou N, Chikwanha I, Varaine F. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017 Mar 1;21(3):314-319. doi: 10.5588/ijtld.16.0661.
20. Alene KA, Viney K, McBryde ES, Tsegaye AT, Clements AC. Treatment outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis in north-west Ethiopia. *Trop Med Int Health*. 2017 Mar;22(3):351-362. doi: 10.1111/tmi.12826.
21. Sam S, Shapiro AE, Sok T, Khann S, So R, Khem S, Chhun S, Noun S, Koy B, Sayouen PC, Im Sin C, Bunsiet H, Mao TE, Goldfeld AE. Initiation, scale-up and outcomes of the Cambodian National MDR-TB programme 2006-2016: hospital and community-based treatment through an NGO-NTP partnership. *BMJ Open Respir Res*. 2018 Jun 4;5(1):e000256. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000256.
22. Van LH, Phu PT, Vinh DN, Son VT, Hanh NT, Nhat LTH, Lan NH, Vinh TV, Trang NTM, Ha DTM, Thwaites GE, Thuong NTT. Risk factors for poor treatment outcomes of 2266 multidrug-resistant tuberculosis cases in Ho Chi Minh City: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 22;20(1):164. doi: 10.1186/s12879-020-4887-1.
23. Limenh LW, Kasahun AE, Sendekie AK, Seid AM, Mitku ML, Fenta ET, Melese M, Workye M, Simegn W, Ayenew W. Tuberculosis treatment outcomes and associated factors among tuberculosis patients treated at healthcare facilities of Motta Town, Northwest Ethiopia: a five-year retrospective study. *Sci Rep*. 2024 Apr 2;14(1):7695. doi: 10.1038/s41598-024-58080-0
24. Smith JP, Gandhi NR, Shah NS, Mlisana K, Moodley P, Johnson BA, Allana S, Campbell A, Nelson KN, Master I, Brust JCM. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Jan 1;83(1):47-55. doi: 10.1097/QAI.0000000000002190
25. Jacobs T. Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic, South African Family Practice. 2012; 54:6, 531-539, DOI: 10.1080/20786204.2012.10874288
26. Brust JC, Shah NS, van der Merwe TL, Bamber S, Ning Y, Heo M, Moll AP, Loveday M, Lalloo UG, Friedland GH, Gandhi NR. Adverse events in an integrated home-based treatment program for MDR-TB and HIV in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 1;62(4):436-40. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828175ed.
27. Hughes J, Reuter A, Chabalala B, Isaakidis P, Cox H, Mohr E. Adverse events among people on delamanid for rifampicin-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Sep 1;23(9):1017-1023. doi: 10.5588/ijtld.18.0651
28. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, Mendel CM, Egizi E, Moreira J, Timm J, McHugh TD, Wills GH, Bateson A, Hunt R, Van Niekerk C, Li M, Olugbosi M, Spigelman M; Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):893-902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.
29. Merid MW, Gezie LD, Kassa GM, Muluneh AG, Akalu TY, Yenit MK. Incidence and predictors of major adverse drug events among drug-resistant tuberculosis patients on second-line anti-tuberculosis treatment in Amhara regional state public hospitals; Ethiopia: a retrospective cohort study.

BMC Infect Dis. 2019 Mar 27;19(1):286. doi: 10.1186/s12879-019-3919-1.

30. Harris T, Bardien S, Schaaf HS, Petersen L, De Jong G, Fagan JJ. Aminoglycoside-induced hearing loss in HIV-positive and HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients. *S Afr Med J*. 2012 May 8;102(6 Pt 2):363-6. doi: 10.7196/samj.4964.

31. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naïve MDR-TB patients. *PLoS One*. 2013;8(4):e58817. doi: 10.1371/journal.pone.0058817.

32. Shean K, Streicher E, Pieterse E, Symons G, van Zyl Smit R, Theron G, Lehloeny R, Padanilam X, Wilcox P, Victor TC, van Helden P, Grobusch MP, Warren R, Badri M, Dheda K. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One*. 2013 May 7;8(5):e63057. doi: 10.1371/journal.pone.0063057

33. Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, Ncube R, Sirugo G, Williams SM, Zetola NM. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis*. 2014 Oct 9;14:542. doi: 10.1186/1471-2334-14-542

34. Isaakidis P, Casas EC, Das M, Tseretopoulou X, Ntzani EE, Ford N. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Aug;19(8):969-78. doi: 10.5588/ijtld.15.0123

35. Edessa D, Sisay M, Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Aug 14;15(8):e0237534. doi: 10.1371/journal.pone.0237534.

36. Kajogoo VD, Lalashowi J, Olomi W, Atim MG, Assefa DG, Sabi I. Treatment outcomes of multi-drug resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus co-infection in Africa and Asia: Systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 11;78:103753. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103753

37. Chem ED, Van Hout MC, Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 16;19(1):723. doi: 10.1186/s12879-019-4317-4.

38. Lazarus G, Tjoa K, Iskandar AWB, Louisa M, Sagwa EL, Padayatchi N, Soetikno V. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 4;16(3):e0248017. doi: 10.1371/journal.pone.0248017.

39. Schnippel K, Firnhaber C, Berhanu R, Page-Shipp L, Sinanovic E. Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):1871-1879. doi: 10.1093/jac/dkx107.

Автор:

Кукурика Анастасия Владимировна – аспирант Научного медицинского исследовательского центра физиопульмонологии и инфекционных заболеваний; врач-фтизиатр Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом; e-mail: nastya_kukurika@mail.ru



СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Н.И. Баранова¹, Л.А. Ащина¹, О.А. Кулиева¹, А.И. Болгова^{1,2}

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

² Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Пенза, Россия

The association of cytokine gene polymorphisms with the development and course of COVID-19

N.I. Baranova¹, L.A. Ashchina¹, O.A. Kulieva, A.I. Bolgova^{1,2}

¹ Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

² Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

Резюме

Цель: изучение полиморфных вариантов генов IL-2 (T330G), IL-10 (A592C), IL-6(rs180795), INF a/b receptor (rs9984273), INFL4 (rs368234815), INFL3 (rs12979860), INF-γ (rs2430561) у больных COVID-19 для определения риска развития и степени тяжести заболевания.

Материалы и методы: генетический анализ изучаемых полиморфизмов генов был проведен у 172 пациентов с COVID-19 (1-я группа – с легкой, 2-я группа – со среднетяжелой и 3-я группа – с тяжелой и крайне тяжелой степенями заболевания). Контрольную группу составили 40 здоровых доноров. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0

Результаты: выявлено, что у пациентов с COVID-19 достоверно чаще по сравнению с контрольной группой встречались генотипы: TT гена IL-2 (T330G), T/TT полиморфизма гена INFL4 (rs368234815), T/T полиморфизма гена INFL3 (rs12979860), A/A полиморфизма гена INF-γ (rs2430561). В группе пациентов с легкой степенью тяжести генотип G/G полиморфизма IL-2 (T330G) и генотип C/T полиморфизма INF a/b receptor (rs9984273) достоверно чаще встречались по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести. При сравнении группы с легким течением заболевания по сравнению с группой с тяжелым и крайне тяжелым течением было выявлено повышение встречаемости по генотипам T/G полиморфизма IL-2 (T330G) и A/A полиморфизма INF-γ (rs2430561).

Заключение: достоверно высокая встречаемость у пациентов с COVID-19 генотипа TT полиморфизма гена IL-2 (T330G), T/TT полиморфизма гена INFL4 (rs368234815), генотипа T/T полиморфизма гена INFL3 (rs12979860) и генотипа A/A полиморфизма гена INF-γ (rs2430561) может свидетельствовать об их роли в риске развития заболевания. Различия в генотипах T/G и G/G гена IL-2 (T330G), C/T гена INF a/b-receptor (rs9984273), T/T гена INFL3 (rs12979860) и A/A гена INF-γ (rs2430561) могут играть роль в развитии тяжелого течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, цитокины, полиморфизм генов, генотипы, тяжесть заболевания.

Abstract

Objective: to study polymorphic variants of IL-2 (T330G), IL-10 (A592C), IL-6 (rs180795), INF a/b receptor (rs9984273), INFL4 (rs368234815), INFL3 (rs12979860), INF-γ (rs2430561) genes in COVID-19 patients to determine the risk of development and severity of the disease.

Materials and methods: genetic analysis of the studied gene polymorphisms was performed in 172 patients with COVID-19 (group 1 – with mild, group 2 – with moderate and group 3 – with severe and extremely severe degrees of severity). The control group consisted of 40 healthy donors. Statistical processing of the obtained results was carried out with the help of STATISTICA 12.0 programs.

Results: It was found that genotypes were significantly more frequent in COVID-19 patients compared to controls: TT of IL-2 gene (T330G), T/TT polymorphism of INFL4 gene (rs368234815), T/T polymorphism of INFL3 gene (rs12979860), A/A polymorphism of INF-γ gene (rs2430561). In the group of patients with mild severity, genotype G/G polymorphism of IL-2 (T330G) and genotype C/T polymorphism of INF a/b receptor (rs9984273) were significantly more frequent compared to patients with moderate severity. When comparing the group with a mild course of the disease in comparison with the group with a severe and extremely severe course of the disease, an increase in the occurrence of genotypes T/G polymorphism of IL-2 (T330G) and A/A polymorphism of INF-γ (rs2430561) was revealed.

Conclusions: significantly high occurrence of genotype TT polymorphism of IL-2 gene (T330G), T/TT polymorphism of INFL4 gene (rs368234815), genotype T/T polymorphism of INFL3 gene (rs12979860) and genotype A/A polymorphism of INF-γ gene (rs2430561) in patients with COVID-19 may indicate their role in the risk of disease development. Differences in T/G and G/G genotypes of IL-2 gene (T330G), C/T of INF a/b-receptor gene (rs9984273), T/T of INFL3 gene (rs12979860) and A/A of INF-γ gene (rs2430561) may play a role in the development of severe COVID-19.

Key words: COVID-19, cytokines, gene polymorphisms, genotypes, disease severity.

Введение

Пандемия COVID-19, охватившая все человечество и приведшая к многомиллионным жертвам, стала вызовом для ученых всего мира [1]. За прошедший период были проведены глобальные исследования по изучению иммунопатогенеза заболевания с выявлением основных причин тяжелого течения COVID-19, приводящих к летальному исходу, к которым, прежде всего, относятся пожилой возраст [2], коморбидный фон [3, 4] и генетический состав иммунной системы [5, 6]. В последнее время всё больше внимания уделяется тому факту, что гены цитокинов, наряду с другими факторами, могут определять степень дефекта и влиять на исход COVID-19 [7]. За прошедший период существования пандемии была доказана роль про- и противовоспалительных цитокинов в развитии и течении COVID-19 [8, 9]. Так, было показано, что провоспалительные цитокины играют важную роль в патофизиологии поражения легких у пациентов COVID-19 [10, 11]. Вместе с тем, стало известно, что провоспалительные цитокины, такие как *IL-1*, *IL-6* и фактор некроза опухоли- α (*TNF- α*), играют основную роль в начальном ответе, в то время как противовоспалительные цитокины (*IL-10* и др.) вырабатываются во время устойчивой инфекции, чтобы держать под контролем воспаление и иммунный гомеостаз [12]. Было выявлено, что в некоторых случаях избыточное воспаление, характеризующееся повышенным уровнем цитокинов и известное как цитокиновый шторм, может приводить к серьезным состояниям, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), и даже к летальному исходу из-за полиорганной недостаточности [13, 14]. Огромная роль в иммунопатогенезе COVID-19 отводится интерферонам (*IFN*), которые выполняют значительную роль в противовирусной защите организма, и варибельность генов *IFN* зачастую влияет на восприимчивость и тяжесть течения COVID-19 [15]. Так, стало известно, что некоторые SNPs интерферона лямбда типа 3 и 4 (*IFNL3*, *IFNL4*), обладая устойчивым противовирусным действием, также способны ограничивать репликацию различных вирусов, в том числе SARS-CoV-2 [16]. Тем не менее, участие генов цитокинов в оценке развития и тяжести течения COVID-19 остается на этапе накопления данных. В связи с вышесказанным дальнейшее изучение иммуногенетики COVID-19 представляется актуальным для пополнения исследований в данной области, что будет иметь решающее значение для определения риска развития и степени тяжести заболевания.

Цель исследования – изучение полиморфных вариантов генов *IL-2* (*T330G*), *IL-10* (*A592C*), *IL-6*(*rs180795*), *INF a/b receptor* (*rs9984273*), *INFL4*

(*rs368234815*), *INFL3* (*rs12979860*), *INF- γ* (*rs2430561*) у больных COVID-19 для определения риска развития и степени тяжести заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведен генетический анализ полиморфизма генов *IL-2* (*T330G*), *IL-10* (*A592C*), *IL-6*(*rs180795*), *INF a/b receptor*(*rs9984273*), *INFL4* (*rs368234815*), *INFL3* (*rs12979860*), *INF- γ* (*rs2430561*) у 172 больных с COVID-19 в возрасте от 20 до 60 лет, находившихся на лечении в Пензенском клиническом центре специализированных видов медицинской помощи. Средний возраст пациентов составил 40 ± 20 лет. Диагноз был установлен на основе обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В группу контроля были включены 40 здоровых доноров из Пензенского областного клинического центра крови, сопоставимых по возрасту с больными COVID-19, не имеющими признаков респираторных заболеваний, с отсутствием в анамнезе клинических проявлений перенесённого COVID-19. Доноры из контрольной группы прошли проверку на отсутствие заражения вирусом SARS-CoV-2. Мазки из зева и носа на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР и антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2 в крови были отрицательными. Обследование пациентов в амбулаторном центре диагностики и лечения COVID-19 включало: сбор анамнеза, физикальное обследование, методы общей лабораторной диагностики (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, этиологическую лабораторную диагностику), компьютерную томографию (КТ) легких. В зависимости от степени тяжести заболевания больные COVID-19 были разделены на 3 группы согласно действующим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 12 от 12.09.2021, версия 13 от 14.10.2021, версия 14 от 27.12.2021 [17]. В 1-ю группу вошли пациенты с COVID-19 ($n = 86$), которые характеризовались легким течением заболевания и минимальным поражением обоих легких, не превышающим КТ 1. Во 2-ю группу больных COVID-19 ($n = 46$) вошли пациенты со средней степенью тяжести заболевания ($SpO_2 < 95\%$; $ЧД > 22$). У них отмечались изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний – КТ 2). Третью группу составили пациенты с COVID-19 ($n = 40$) с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, наличием изменений в легких при КТ, типичных для вирусного поражения с объемом поражения средним, значительным или субтотальным (КТ 3–4), с выраженными лабораторными изменениями, прогрессирующей клинической симптоматикой. У пациентов с крайне тяжелым течением заболевания наблюдались стой-

кая фебрильная лихорадка, ОРДС, острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью инвазивной вентиляции легких, септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких, соответствующие КТ 4.

Было проведено клиническое открытое проспективное рандомизированное исследование. Критериями включения больных в исследование явились: диагноз COVID-19, возраст от 20 до 60 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: ОРВИ, вызванные другими респираторными вирусами, возраст пациентов до 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании.

Изучение полиморфизма генов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF-γ (rs2430561)* у пациентов было проведено в Пензенском институте усовершенствования врачей – филиале Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимые исследования. Сбор проб от пациентов с COVID-19 и здоровых людей из контрольной группы осуществлялся с сентября 2021 г. по февраль 2022 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей – филиала РМАНПО (протокол № 20 от 15.12.2021). Забор крови для исследования осуществляли в вакутейнеры с ЭДТА.

Выделение ДНК проводили из цельной венозной крови («ДНК-технология», Россия). Полученные препараты ДНК хранили при температуре до -80°C в течение 2 лет. Типирование полиморфных вариантов генов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, (ООО НПО «Литех», г. Москва); *IL-6(rs180795)*, *INF a/b receptor(rs9984273)*, *INFL4(rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF-γ (rs2430561)*, («ДНК-синтез», г. Москва) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе «ДТ-лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0 (США). Для оценки различия групп по качественному признаку использован критерий χ^2 с поправкой Yates, а при нарушении условий его применимости – двусторонний критерий Фишера (PF). Различия групп считали статистически значимым при $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и 95% доверительному интервалу.

Результаты исследования

Изучены полиморфные варианты генов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6(rs180795)*, *INF a/b receptor(rs9984273)*, *INFL4(rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF-γ (rs2430561)* у больных COVID-19 и группе контроля. Полученные данные о частотах генотипов или аллелей были подвергнуты уравнению Харди Вайнберга и отражены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение полиморфных вариантов генов *IL-2*, *IL-10*, *IL-6*, *INFL4*, *INFL3*, *INF-γ* у больных COVID-19 и лиц контрольной группы

Полиморфизм	Генотип	Пациенты с COVID-19 n = 172		Контрольная группа n = 40		OR (95%ДИ)	P
		абс.	%	абс.	%		
<i>IL-2 (T330G)</i>	T/T	83	48,3	8	20,0	3,94 [2,08 – 7,43]	0,003
	T/G	67	38,9	20	50,0	0,64 [0,36 – 1,12]	0,06
	G/G	22	12,8	12	30,0	0,33 [0,16 – 0,68]	0,002
<i>IL-10 (A592C)</i>	C/C	100	58,2	23	57,5	1,0 [0,57 – 1,75]	0,8
	C/A	62	36,0	15	37,5	0,92 [0,52 – 1,63]	0,7
	A/A	10	5,8	2	5,0	1,53 [0,42 – 5,60]	0,85
<i>IL-6 (rs180795)</i>	C/C	38	22,2	6	15,0	1,56 [0,82 – 2,95]	0,75
	C/G	84	48,8	16	40,0	1,38 [0,85 – 2,25]	0,83
	G/G	50	29,0	18	45,0	0,53 [0,52 – 0,98]	0,04
<i>INFL4 (rs368234815)</i>	T/T	11	6,3	2 (5,0)	5,0	1,47 [0,40 – 5,37]	0,85
	T/TT	153	89,0	16	40,0	12,0 [6,18 – 23,58]	0,001
	TT/TT	8	4,7	22	55,0	0,04 [0,02 – 0,09]	0,0001
<i>INFL3 (rs12979860)</i>	C/C	81	47,0	22	55,0	0,77 [0,47 – 1,36]	0,35
	C/T	67	39,0	16	40,0	1,00 [0,56 – 1,80]	0,35
	T/T	24	14,0	2	5,0	2,02 [0,73 – 5,55]	0,005

Полиморфизм	Генотип	Пациенты с COVID-19 n = 172		Контрольная группа n = 40		OR (95%ДИ)	P
		абс.	%	абс.	%		
INF- γ (rs2430561)	A/A	38	22,1	2	5,0	4,81 [2,57 – 8,85]	0,001
	A/T	62	36,1	13	32,5	1,23 [0,81 – 1,86]	0,7
	T/T	72	48,1	25	62,5	0,43 [0,28 – 0,74]	0,05

* – p – статистически значимые различия больных COVID-19 и контрольной группы (p<0,05).

В результате исследования было выявлено, что у пациентов с COVID-19 в 48,3% случаев встречался генотип *TT* полиморфизма гена *IL-2 (T330G)*, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой (p=0,03; OR=3,94). Наиболее редким был генотип *GG* (12,8%), который встречался достоверно реже группы контроля (p=0,02; OR=0,33). При сравнительном анализе частот генотипов полиморфизма гена *IL-10 (A592C)* у больных COVID-19 и здоровых людей не было выявлено достоверных различий. Изучение полиморфизма гена *IL-6 (rs180795)* у больных COVID-19 и здоровых людей выявило следующие особенности. Наиболее часто встречающимся генотипом в сравниваемых группах явился генотип *CG* (48,8%), далее по частоте встречаемости был генотип *GG*, который достоверно реже встречался у больных (p=0,02; OR=0,53). Сравнительный анализ частот генотипов *INFL4 (rs368234815)* у пациентов с COVID-19 и контрольной группы показал, что встречаемость генотипа *T/TT* у больных была достоверно выше

в 2,2 раза (p=0,001; OR=12,0), а генотип *TT/TT*, напротив, встречался достоверно реже у больных (p=0,0001; OR=0,04). Анализ другого полиморфизма *INFL3 (rs12979860)* выявил различия по генотипу *T/T*, который встречался достоверно чаще у больных по сравнению с контролем (p=0,05; OR=2,02). Сравнительный анализ частот генотипов полиморфизма *INF- γ (rs2430561)* показал, что генотип *A/A* в группе больных COVID-19 встречался в 4,4 раза чаще в сравнении с контрольной группой (p=0,001; OR=4,81). Однако генотип *T/T* регистрировался достоверно реже в группе больных по сравнению с контролем (p=0,05; OR=0,43).

В соответствии с целью исследования больные с COVID-19 были разделены на 3 группы по степени тяжести заболевания, и был проведен сравнительный анализ по частоте встречаемости генотипов полиморфизмов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6(rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- γ (rs2430561)* (табл. 2).

Таблица 2

Встречаемость генотипов полиморфизмов *IL-2, IL-10, IL-6, INF a/b receptor, INFL4, IFNL3, INF- γ* у пациентов COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		Группа 1 (n = 86)		Группа 2 (n = 46)		Группа 3 (n = 40)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>IL-2 (T330G)</i>	<i>T/T</i>	38	44,1	22	47,8	22	55,0
	<i>T/G</i>	34	39,5	21	45,6	13	32,5
	<i>G/G</i>	14	16,4	3	6,6	5	12,5
<i>IL-10 (A592C)</i>	<i>C/C</i>	48	55,8	27	58,8	24	60,0
	<i>C/A</i>	34	39,5	17	36,9	12	30,0
	<i>A/A</i>	4	4,7	2	4,3	4	10,0
<i>IL-6 (rs180795)</i>	<i>C/C</i>	18	20,9	9	19,6	10	25,0
	<i>C/G</i>	41	47,7	22	47,8	21	52,5
	<i>G/G</i>	27	31,4	15	32,6	9	22,5
<i>INF a/b –receptor (rs9984273)</i>	<i>C/C</i>	5	5,9	5	10,8	4	10,0
	<i>C/T</i>	13	15,1	4	8,7	8	20,0
	<i>T/T</i>	68	79,0	38	82,6	28	70,0

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		Группа 1 (n=86)		Группа 2 (n=46)		Группа 3 (n=40)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>INFL4</i> (rs368234815)	T/T	4	4,6	3	6,5	4	10,0
	T/TT	78	90,8	40	87,0	35	87,5
	TT/TT	4	4,6	3	6,5	1	2,5
<i>IFNL3</i> (rs12979860)	C/C	46	53,5	21	45,6	12	30,0
	C/T	31	36,1	19	41,3	18	45,0
	T/T	9	10,4	6	13,1	10	25,0
<i>INF-γ</i> (rs2430561)	A/A	24	27,9	7	15,2	6	15,0
	A/T	28	32,5	18	39,2	16	40,0
	T/T	34	49,5	21	45,6	18	45,0

Сравнительный анализ встречаемости полиморфизмов генов цитокинов у больных COVID-19 с различными степенями тяжести выявил различия, отраженные в таблице 3. Так, в группе

пациентов с легкой степенью тяжести заболевания генотип G/G полиморфизма *IL-2* (T330G) встречался достоверно чаще по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ($p=0,05$;

Таблица 3

Генотипы полиморфных вариантов генов *IL-2*, *IL-10*, *IL-6*, *INF a/b receptor*, *INFL4*, *INFL3*, *INF-γ* у пациентов COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		1 (n=86) и 2 (n=46)		2 (n=46) и 3 (n=40)		1 (n=86) и 3 (n=40)	
		OR [ДИ 95%]	различия при df=1, χ^2 (p)	OR [ДИ 95%]	различия при df=1, χ^2 (p)	OR [ДИ 95%]	различия при df=1, χ^2 (p)
<i>IL-2</i> (T330G)	T/T	0,87 [0,50 – 1,51]	0,071	1,02 [0,55 – 1,87]	0,102	1,57 [0,78 – 3,14]	0,23
	T/G	0,77 [0,43 – 1,36]	0,68	0,61 [0,27 – 1,36]	0,069	0,71 [0,34 – 1,49]	0,05
	G/G	3,02 [1,13 – 8,08]	0,05	1,87 [0,49 – 7,06]	0,052	0,76 [0,27 – 2,11]	0,08
<i>IL-10</i> (A592C)	C/C	0,88 [0,50 – 1,56]	0,91	0,98 [0,44 – 2,22]	0,65	1,19 [0,58 – 2,44]	0,124
	C/A	1,14 [0,64 – 2,03]	0,132	0,81 [0,35 – 1,88]	0,55	0,71 [0,33 – 1,50]	0,26
	A/A	1,0 [0,24 – 4,12]	0,11	2,49 [0,43 – 14,26]	0,06	1,76 [0,45 – 6,88]	0,07
<i>IL-6</i> (rs180795)	C/C	1,30 [0,53 – 3,19]	0,13	1,49 [0,55 – 4,04]	0,15	1,26 [0,53-2,94]	0,54
	C/G	1,35 [0,68 – 2,68]	0,160	1,14 [0,50 – 2,59]	0,11	1,15 [0,55 – 2,40]	0,123
	G/G	0,63 [0,31 – 1,28]	0,157	0,61 [0,24 – 1,54]	0,08	0,68 [0,29 – 1,57]	0,07
<i>INF a/b – receptor</i> (rs9984273)	C/C	0,52 [0,19 – 1,47]	0,07	0,80 [0,17 – 3,84]	0,34	1,48 [0,31 – 6,04]	0,68
	C/T	2,05 [0,83 – 5,08]	0,05	2,92 [0,69 – 12,32]	0,06	1,43 [0,49 – 4,14]	0,142
	T/T	0,87 [0,44 – 1,74]	0,166	0,56 [0,19 – 1,70]	0,87	0,66 [0,26 – 1,69]	0,174

Полиморфизмы	Генотипы	Группы больных COVID-19					
		1 (n = 86) и 2 (n = 46)		2 (n = 46) и 3 (n = 40)		1 (n = 86) и 3 (n = 40)	
		OR [ДИ 95%]	различия при df = 1, $\chi^2(p)$	OR [ДИ 95%]	различия при df = 1, $\chi^2(p)$	OR [ДИ 95%]	различия при df = 1, $\chi^2(p)$
INFL4 (rs368234815)	T/T	0,66 [0,18 – 2,41]	0,132	1,22 [0,29 – 5,18]	0,49	2,10 [0,50 – 7,04]	0,09
	T/TT	1,56 [0,60 – 3,98]	0,112	1,19 [0,35 – 4,05]	0,69	0,78 [0,24 – 2,54]	0,49
	TT/TT	0,66 [0,18 – 2,41]	0,116	0,39 [0,04 – 3,85]	0,135	0,49 [0,05 – 4,50]	0,31
IFNL3 (rs12979860)	C/C	1,38 [0,79 – 2,42]	0,009	0,54 [0,20 – 1,45]	0,062	0,39 [0,16 – 0,96]	0,074
	C/T	0,81 [0,46 – 1,43]	0,122	1,17 [0,46 – 3,04]	0,36	1,46 [0,62 – 3,45]	0,159
	T/T	0,74 [0,31 – 1,78]	0,231	2,02 [0,60 – 6,76]	0,173	2,65 [0,89 – 6,84]	0,05
INF- γ (rs2430561)	A/A	1,94 [0,96 – 3,89]	0,06	0,90 [0,23 – 3,45]	0,120	2,97 [1,05 – 7,54]	0,045
	A/T	0,64 [0,36 – 1,14]	0,72	1,11 [0,41 – 3,00]	0,169	1,52 [0,74 – 3,12]	0,134
	T/T	0,98 [0,57 – 1,69]	0,09	0,96 [0,36 – 2,55]	0,291	0,46 [0,23 – 0,94]	0,192

* – статистически значимое различие показателей в группах больных COVID-19 ($p < 0,05$; p – критерий различий при $df = 1$, χ^2).

OR = 3,02). В группе пациентов с легкой по сравнению со средней степенью тяжести заболевания по полиморфизмам *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- γ (rs2430561)* не было выявлено статистически значимых различий. Однако по полиморфизму *INF a/b receptor (rs9984273)* было выявлено достоверное повышение встречаемости генотипа C/T в 1,7 раза у больных с легкой степенью по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ($p = 0,05$; OR = 2,05).

Сравнительный анализ изучаемых полиморфизмов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- γ (rs2430561)* между группой со средней степенью тяжести и группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по частоте встречаемости генотипов не выявил достоверно значимых различий. Однако при сравнении группы с легким течением заболевания по сравнению с группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по генотипу T/G полиморфизма *IL-2 (T330G)* было выявлено достоверное повышение встречаемости ($p = 0,05$; OR = 0,71). Дальнейшие исследования полиморфизмов *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INFL4 (rs368234815)* не выявили статистически значимых различий в изучаемых группах. Однако частота встречаемости генотипа T/T полиморфизма *INFL3 (rs12979860)* у пациентов с легкой степенью тяжести была достоверно ниже по сравнению с паци-

ентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ($p = 0,05$; OR = 2,65). Вместе с тем, были получены достоверные отличия в данных группах по генотипу A/A полиморфизма *INF- γ (rs2430561)*, который достоверно в 1,9 раза чаще встречался в группе с легким течением заболевания по сравнению с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ($p = 0,045$; OR = 2,97).

Сравнительный анализ изучаемых полиморфизмов *IL-2 (T330G)*, *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INF a/b receptor (rs9984273)*, *INFL4 (rs368234815)*, *INFL3 (rs12979860)*, *INF- γ (rs2430561)* между группой со средней степенью тяжести и группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по частоте встречаемости генотипов не выявил достоверно значимых различий. Однако при сравнении группы с легким течением заболевания по сравнению с группой с тяжелым и крайне тяжелым течением по генотипу T/G полиморфизма *IL-2 (T330G)* было выявлено достоверное повышение встречаемости ($p = 0,05$; OR = 0,71). Дальнейшие исследования полиморфизмов *IL-10 (A592C)*, *IL-6 (rs180795)*, *INFL4 (rs368234815)* не выявили статистически значимых различий в изучаемых группах. Однако частота встречаемости генотипа T/T полиморфизма *INFL3 (rs12979860)* у пациентов с легкой степенью тяжести была достоверно ниже по сравнению с паци-

A/A полиморфизма *INF-γ* (*rs2430561*), который достоверно в 1,9 раза чаще встречался в группе с легким течением заболевания по сравнению с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ($p=0,045$; $OR=2,97$).

Обсуждение

В проведенном исследовании было отмечено достоверное повышение встречаемости генотипа *TT* полиморфизма гена *IL-2* (*T330G*) у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$; $OR=3,94$), а генотип *GG*, наоборот, встречался достоверно реже группы контроля ($p=0,02$; $OR=0,33$). Кроме того, в группе пациентов с легкой степенью тяжести заболевания генотип *G/G* гена *IL-2* (*T330G*) встречался достоверно чаще по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ($p=0,05$; $OR=3,02$). Полученные в ходе исследования данные перекликаются с данными авторов, которые выявили у взрослых в группе риска заражения COVID-19 генотип *GT* полиморфизма *T-330G* гена *IL2*, что может ассоциироваться с повышенным риском возникновения заболевания [18]. Аналогичные данные были получены при ветряной оспе, где генотип *TG* гена *IL-2* (*T330G*) является фактором риска развития заболевания, а генотип *GG* – протекторным (защитным фактором) ветряной оспы [19].

При сравнительном анализе частот генотипов полиморфизма *IL-10* (*A592C*) у больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой не было выявлено достоверных различий. Однако проведенные нами ранее исследования другого полиморфизма *IL-10* (*G-1082A*) выявили, что в группе больных COVID-19 генотип *A/A* регистрировался достоверно в 6 раз чаще по сравнению с группой здоровых лиц ($p=0,002$; $OR=1,027$). Был сделан вывод о возможном участии генотипа *-1082A/A* гена *IL-10* в патогенезе COVID-19 [20]. В исследованиях других авторов была показана связь полиморфизма гена *IL-10* (*rs1800872*) с тяжестью COVID-19, а генотип *CC* выполнял защитную роль в предотвращении тяжелого прогрессирования заболевания [21].

Исследований по изучению генетики провоспалительного цитокина *IL-6* в литературе самое большое количество. Как известно, данный цитокин играет ключевую роль в развитии «цитокинового шторма». Проведенные исследования показали, что наиболее часто встречающимся среди полиморфизма *IL-6* (*rs180795*) явился генотип *CG* (48,8%), однако достоверно редко встречаемым был генотип *GG* у больных COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$; $OR=0,53$). При сравнении данного полиморфизма в зависимости от тяжести заболевания достоверных различий не было выявлено. Сопоставимые данные были полу-

чены в работе Ивановой Е.С. и др. [22] и работах других авторов, в которых были проанализированы ассоциации полиморфизма гена *IL-6* (*rs180795*) и не было выявлено связи генотипов с развитием заболевания, но была найдена связь в зависимости от тяжести COVID-19 [23–25].

Интерфероны (IFN) являются ранними цитокинами в ответ на вирусное заражение. Соответственно, дефект генов, ответственных за способность вырабатывать их в достаточном количестве, может приводить к неблагоприятному исходу заболевания. По полиморфизму *INF a/b receptor* (*rs9984273*) было выявлено достоверное повышение встречаемости генотипа *C/T* в 1,7 раза у больных с легкой степенью тяжести по сравнению с пациентами со средней степенью тяжести ($p=0,05$; $OR=2,05$). Сопоставимые с нашими данные были получены в работе, где преобладание минорного аллеля *SNP rs9984273* ассоциировалось с благоприятным исходом, в то время как преобладание основного аллеля ассоциировалось с тяжелым течением и неблагоприятным исходом COVID-19 [26].

Исходя из важной роли, которую играют *IFNL3*, *IFNL4* в ограничении вирусной репликации, предполагается, что *SNPs* данных интерферонов могут быть связаны с устойчивостью и восприимчивостью к инфекции COVID-19. Сравнительный анализ частоты генотипов *INFL4* (*rs368234815*) у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми контрольной группы показал, что встречаемость генотипа *T/TT* у больных была достоверно выше в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$; $OR=12,0$), а генотип *TT/TT*, напротив, встречался у больных достоверно реже по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$; $OR=0,04$). Так, в работе [27] обнаружили, что пациенты, у которых одновременно экспрессируются благоприятные генотипы *SNP* (*rs12979860 CC*, *rs12980275 AA*, *rs8099917 TT* и *rs368234815 TT/TT*), показали более высокие шансы на устойчивость к COVID-19-инфекции по сравнению с теми, кто имел неблагоприятные генотипы. В первом случае ко-экспрессия *IFNL3 rs12979860 CC* и *IFNL4 rs368234815 TT/TT* была предиктором устойчивости к инфекции COVID-19. Также авторы продемонстрировали, что лица, имеющие неблагоприятные генотипы *IFNL3 rs1297860 TT* и *IFNL4 rs368234815 G/G*, показали меньшую способность к клиренсу вируса. В исследованиях [28] по изучению *INFL4* было показано, что наличие аллеля *CC* гена (*rs12979860*) было достоверно ниже ($p<0,001$) у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой без COVID-19. Эти результаты не зависели от пола, возраста и тяжести заболевания. Полученные данные позволяют предположить, что аллель *CC* гена (*rs12979860*) полиморфизма *INFL3* может также обеспечивать защиту от COVID-19.

Проведенный анализ частот генотипов гена *INF-γ* (*rs2430561*) показал, что генотип *A/A* в группе больных COVID-19 встречался достоверно чаще в сравнении с контрольной группой ($p=0,001$; $OR=4,81$). Вместе с тем, были получены достоверные отличия в зависимости от тяжести по генотипу *A/A* полиморфизма *INF-γ* (*rs2430561*), который встречался в 1,9 раза чаще в группе с легким течением заболевания по сравнению с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением ($p=0,045$; $OR=2,97$). Полученные данные согласуются с результатами других ученых. Так, в выполненных исследованиях у пациентов с COVID-19 из Ирака был изучен полиморфизм гена *IFN-γ* *T/A*+874, где было установлено, что генотипы *AA* и *TA* предопределяют риск заболевания COVID-19, тогда как генотип *TT* является протективным, позволяющим снизить восприимчивость к SARS-CoV-2 [29]. Однако при изучении гена *IFN-γ* *T/A*+874 у больных туберкулезом легких в Китае было показано, что комбинации SNP цитокинов с SNP *IFN-γ* +874 *T/A* заметно влияют на тяжесть и исход туберкулеза [30].

Таким образом, результаты по изучению роли полиморфных вариантов генов *IL-2* (*T330G*), *IL-10* (*A592C*), *IL-6*(*rs180795*), *INF α/b receptor* (*rs9984273*), *INFL4* (*rs368234815*), *INFL3* (*rs12979860*), *INF-γ* (*rs2430561*) у больных COVID-19 могут сыграть важную роль в прогнозе риска развития и оценке степени тяжести заболевания. Полученные данные следует рассматривать как предварительные, изучение в данной области продолжается, однако хочется верить, что эти результаты помогут внести свой вклад в изучение иммуногенетики заболевания.

Заключение

Выявлены достоверно значимые различия по частоте встречаемости генотипа *TT* полиморфизма (*T330G*) гена *IL-2*; генотипа *T/TT* полиморфизма (*rs368234815*) гена *INFL4*; генотипа *T/T* полиморфизма (*rs12979860*) гена *INFL3* и генотипа *A/A* полиморфизма (*rs2430561*) гена *INF-γ* у больных COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. Полученные данные могут играть важную роль в оценке риска развития COVID-19.

Анализ различных вариантов полиморфизмов изучаемых генов в зависимости от тяжести заболевания показал различия в генах *IL-2* (*T330G*), *INF α/b-receptor* (*rs9984273*), *IFNL3* (*rs12979860*), *INF-γ* (*rs2430561*). Предполагается, что генотипы *T/G* и *G/G* гена *IL-2* (*T330G*), генотип *C/T* гена *INF α/b-receptor* (*rs9984273*), генотип *T/T* гена *IFNL3* (*rs12979860*) и генотип *A/A* гена *INF-γ* (*rs2430561*) могут играть роль в развитии тяжелого течения COVID-19 и иметь решающее значение в оценке тяжести заболевания.

Литература

1. Хайтович, А.Б. Особенности патогенеза COVID-19 (в помощь лектору) / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. -2023. - Т. 12, № 2. - С. 105–112. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-105-112>.
2. Starke K.R., Reissig D., Petereit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis / *BMJ Global Health*. -2021; (12):006434.
3. Арутюнов, Г.П. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2 / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, Н.А. Козиолова и др. // Терапевтический архив. -2020. – Т. 92, №9. – С. 108–124. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703>.
4. Сабилов, И.С. Геронтологические аспекты клинкопатогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И.С. Сабилов, Б.З. Абдувахалов, К.М. Мамедова и др. // *The scientific heritage*. -2021. – Т.61, №2. – С.45-53. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53>.
5. Вологжанин, Д.А. Генетика COVID-19 / Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, Т.А.Камилова и др. // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, №1. – С.41-52. <https://doi.org/10.17816/clinpract64972>.
6. Zeberg H., Paabo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals / *Nature*. 2020; (587): P.610-612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>.
7. Кантемирова, Б.И. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией / Б.И. Кантемирова, В.В. Василькова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, №3. - С. 130–137. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137>.
8. Dhar S. K., Vishnupriyan K, Damodar S., et al. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression at 2021 / *Heliyon*. 2021; 7(2): e06155. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>.
9. Tan M., Liu Y., Zhou R., et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China / *Immunology*. 2020; 160(3): 261–268.
10. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans / *J. biomol. Struct. Dyn*. 2020; 39(12):4563-4565. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1776640>.
11. Lu Q., Zhu Z., Tan C., et al. Changes of serum IL-10, IL-1β, IL-6, MCP-1, TNF-α, IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients / *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(9):14462. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14462>.
12. Rojas J.M., Avia M., Martín V., et al. IL-10: a multi-functional cytokine in viral infections. / *J Immunol Res*. 2017; 6104054. <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>.
13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / *Lancet*. – 2020. – Vol.395, N.10223. – P. 497–506.
14. Guan W.J., Guan, Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. / *Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.
15. Chong W.P., Eddie Ip W. K., Wan Tso G. H., et al. The interferon gamma gene polymorphism + 874 A/T is associated with severe acute respiratory syndrome / *BMC Infect. Dis*. 2006; 6(1): 1–4. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-82>.
16. Zhou J.H., Wang YN, Chang QY, et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity / *Cell Physiol Biochem*. 2018; 51(1):173–185.
17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной ин-

фекции (COVID-19)». Версия 12 от 12.09.2021 г.; Версия 13 от 14.10.2021 г.; Версия 14 от 27.12.2021 г.

18. Агеева, Е.С. Особенности частоты встречаемости полиморфизма гена T-330G IL2 у пациентов с COVID-19 / Е.С. Агеева, Р.Н. Аблаева, И.А. Яцков и др. // Медицинская иммунология. - 2023. - Т. 25, № 4. - С. 779-784. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOT-281>.

19. Кривоуцкая, Т.А. Полиморфизм промотора IL-2 (T330G) у взрослых с ветряной оспой / Т.А. Кривоуцкая, А.Б. Макаров // Вестник СурГУ. Медицина. - 2022. - Т. 4, № 54. - С. 69 – 74. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-4-69-74>.

20. Баранова, Н.И. Роль полиморфных вариантов генов цитокинов в оценке риска развития COVID-19 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2024. - Т. 69, №1. - С. 11-16. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-11-16>.

21. Rizvi S., Rizvi M., Raza S.T., et al. Effect of single nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) on the severity of COVID-19 / Egypt J. Med. Hum. Genet. 2022; 23(1): 145. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00344-3>.

22. Иванова, Е. С. Ассоциация полиморфизма rs1800795 гена IL 6 с восприимчивостью и тяжестью COVID-19: мета-анализ / Е. С. Иванова, М. А. Ид, Т. П. Шкурат // Медицинская генетика. - 2024. - Т.23, №5. - С. 22-30. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.22-30>.

23. Беляева, С.В. Полиморфизм гена IL-6 у больных COVID-19 русских Челябинской области / С.В. Беляева, Д.С. Сташкевич, С.Е. Баландина и др. // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение - 2022. - Т.4, №20. - С.5- 11. <https://doi.org/10.24411/2409-4102-2022-10401>.

24. Falahi S., Zamanian M. H., Feizollahi P. et al. Evaluation of the relationship between IL-6 gene single nucleotide polymorphisms and the severity of COVID-19 in an Iranian population / Cytokine. 2022; (154): 155889. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155889>.

25. Noureddine R., Baba H., Aqillouch S., et al. The Interleukin-6 gene variants may protect against SARS-CoV-2 infection and the severity of COVID-19: a case-control study in a Moroccan population / BMC Medical Genomics. 2024; (17): 139. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01911-w>.

26. Jalkanen J., Khan S., Elima K., et al. Polymorphism in interferon alpha/beta receptor contributes to glucocorticoid response and outcome of ARDS and COVID-19 / Critical Care. 2023; 27(112): P.2-13. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04388-8>.

27. Rahimi P., Tarharoud R., Rahimpour A., et al. The association between interferon lambda3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients / Virology Journal. 2021; (18): 221. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01692-z>.

28. Saponi-Cortes J. M. R., Rivas M. D., Muñoz-Torrero J. F. S., et al. Genetic variation of IFNL4 is associated with COVID-19 / MedRxiv. - 03 mar.2021: 1-8. <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252696>.

29. Dhabaan A.A.N., Alwan M.H. Polymorphisms of IFN- γ T/A + 874 gene and relationship with COVID 19 in Iraqi population / IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021; 790(1): Article ID 012049. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/790/1/012049>.

30. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case – control study // BMC Immunology. 2015; 16(8): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0071-6>.

References

1. Khaytovich A.B., Ermachkova P.A. Osobennosti patogenezisa COVID-19 (v pomoshch' lektoru). Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2023; 12(2): 105 – 112. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-105-112> (in Russian).

2. Starke K.R., Reissig D., Peterit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis / BMJ Global Health. -2021; (12):006434.

3. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A. i dr. Soglasovannaya pozitsiya ekspertov Evraziyskoy assotsiatsii terapevtov po voprosam taktiki vedeniya patsientov s komorbidnoy patologiyey, infitsirovannykh SARS-Cov-2. // Terapevticheskiy arkhiv. -2020; 92 (9): 108 – 124. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703> (in Russian).

4. Sabirov I.S., Abduvakhapov B.Z., Mamedova K.M. i dr. Gerontologicheskie aspekty kliniko-patogeneticheskikh osobennostey novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) // The scientific heritage. -2021;61(2):45-53. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-61-2-45-53> (in Russian).

5. Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A. i dr. Genetika COVID-19 // Klinicheskaya praktika. 2021; 12(1):41-52. <https://doi.org/10.17816/clinpract64972> (in Russian).

6. Zeberg H., Paabo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals / Nature. - 2020; (587): P.610-612. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>.

7. Kantemirova B.I., Vasil'kova V.V. Polimorfizm genov u bol'nykh novoy koronavirusnoy infektsiyey // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2022; 11(3):130 – 137. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137> (in Russian).

8. Dhar S. K., Vishnupriyan K, Damodar S., et al. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression at 2021 // Heliyon. 2021; 7(2):e06155. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>.

9. Tan M., Liu Y., Zhou R., et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China / Immunology. 2020; 160(3): 261 – 268.

10. Kirtipal N., Bharadwaj S. Interleukin 6 polymorphisms as an indicator of COVID-19 severity in humans // J. biomol. Struct. Dyn. 2020; 39(12):4563-4565. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1776640>.

11. Lu Q., Zhu Z., Tan C., et al. Changes of serum IL-10, IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF- α , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients // International Journal of Clinical Practice. 2021;75(9):14462. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14462>.

12. Rojas J.M., Avia M., Martín V., et al. IL-10: a multifunctional cytokine in viral infections. // J Immunol Res. 2017; 6104054. <https://doi.org/10.1155/2017/6104054>.

13. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020; 395(10223): 497 – 506.

14. Guan W.J., Guan, Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. // Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-1720.

15. Chong W.P., Eddie Ip W. K., Wan Tso G. H., et al. The interferon gamma gene polymorphism + 874 A/T is associated with severe acute respiratory syndrome // BMC Infect. Dis. 2006; 6(1): 1 – 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-82>.

16. Zhou J.H., Wang YN, Chang QY, et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity // Cell Physiol Biochem. 2018; 51(1):173 – 185.

17. Provisional Methodological Recommendations "Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19), Version 12 or 12.09.2021 r.; Version 13 or 14.10.2021 r.; Version 14 or 27.12.2021 r. (In Russian).

18. Ageeva E.S., Ablava R.N., Yatskov I.A., i dr. Osobnosti chastoty vstrechaemosti polimorfizma gena T-330G IL2 u patsientov s COVID-19 // Meditsinskaya immunologiya. 2023; 25(4): 779-784. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOT-281> (in Russian).
19. Krivolutskaya T.A., Makarov A.B. Polimorfizm promotora IL-2 (T330G) u vzroslykh s vetryanoy ospoy / T.A. Krivolutskaya, A.B. Makarov // Vestnik SurGU. Meditsina. 2022; 4(54): 69–74. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-4-69-74> (in Russian).
20. Baranova N.I., Ashchina L.A., Bolgova A.I., i dr. Rol' polimorfnykh variantov genov tsitokinov v otsenke riska razvitiya COVID-19 // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2024; 69(1):11-16. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-11-16> (in Russian).
21. Rizvi S., Rizvi M., Raza S.T., et al. Effect of single nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) on the severity of COVID-19 / Egypt J. Med. Hum. Genet. 2022; 23(1): 145. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00344-3>.
22. Ivanova E. S., Id M. A., Shkurat T. P. Assotsiatsiya polimorfizma rs1800795 gena IL 6 s vospriimchivost'yu i tyazhest'yu COVID-19: metaanaliz // Meditsinskaya genetika. 2024; 23(5): 22-30. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.22-30> (in Russian).
23. Belyaeva S.V., Stashkevich D.S., Balandina S.E. i dr. Polimorfizm gena IL-6 u bol'nykh COVID-19 russkikh Chelyabinskoy oblasti // Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdravookhranenie. 2022; 4(20):5-11. <https://doi.org/10.24411/2409-4102-2022-10401> (in Russian).
24. Falahi S., Zamanian M. H., Feizollahi P. et al. Evaluation of the relationship between IL-6 gene single nucleotide polymorphisms and the severity of COVID-19 in an Iranian population // Cytokine. 2022; (154): 155889. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155889>.
25. Nouredine R., Baba H., Aqillouch S., et al. The Interleukin-6 gene variants may protect against SARS-CoV-2 infection and the severity of COVID-19: a case-control study in a Moroccan population // BMC Medical Genomics. 2024; (17): 139. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01911-w>.
26. Jalkanen J., Khan S., Elima K., et al. Polymorphism in interferon alpha/beta receptor contributes to glucocorticoid response and outcome of ARDS and COVID-19 // Critical Care. 2023; 27(112): 2-13. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04388-8>.
27. Rahimi P., Tarharoud R., Rahimpour A., et al. The association between interferon lambda 3 and 4 gene single-nucleotide polymorphisms and the recovery of COVID-19 patients // Virology Journal. 2021; (18): 221. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01692-z>.
28. Saponi-Cortes J. M. R., Rivas M. D., Muñoz-Torrero J. F. S., et al. Genetic variation of IFNL4 is associated with COVID-19 // MedRxiv. — 03 mar.2021: 1-8. <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252696>.
29. Dhabaan A.A.N., Alwan M.H. Polymorphisms of IFN- γ T/A+ 874 gene and relationship with COVID 19 in Iraqi population // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021; 790(1): Article ID 012049. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/790/1/012049>.
30. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case–control study // BMC Immunology. 2015; 16(8): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0071-6>.

Авторский коллектив:

Баранова Надежда Ивановна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.б.н., профессор; тел.: +7-937-408-16-90, e-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru

Ащина Людмила Ангреевна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.; тел.: +7-937-400-48-20, e-mail: pushino2008@yandex.ru

Кулиева Оксана Александровна — ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: +7-965-635-23-42, e-mail: kulieva.oksana@outlook.com

Болгова Александра Игоревна — аспирант кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; заведующий инфекционным отделением Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи; тел.: +7-937-913-33-13, e-mail: albolgova@mail.ru



НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ГНОЙНОМ МЕНИНГИТЕ У ДЕТЕЙ

Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, А.А. Жирков, А.А. Вильниц, Г.Ф. Железникова, К.В. Жданов

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

Neuroimmunoendocrine dysfunctions in case of bacterial purulent meningitis in children

L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, A.A. Zhirkov, A.A. Vilnits, G.F. Zheleznikova, K.V. Zhdanov
Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель: исследовать нейроиммуноэндокринные дисфункции у детей с бактериальными гнойными менингитами и определить их значение в характере течения и исходах заболевания.

Материалы и методы: обследовано 56 детей, госпитализированных в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней с диагнозом «Бактериальный гнойный менингит». Помимо стандартного клинического, биохимического и гемостазиологического анализа, исследованы концентрации цитокинов технологией xMAP; иммуноглобулинов А, М, G – методом количественной иммунотурбидиметрии; кортизола, нейроспецифических белков – методом иммуноферментного анализа; субпопуляций лимфоцитов крови – методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты: выявлены различные изменения лабораторных показателей, характеризующих нейроиммуноэндокринные дисфункции, в зависимости от тяжести течения и исхода бактериального гнойного менингита. У детей с более тяжёлым течением заболевания в остром периоде в сыворотке крови достоверно увеличены содержание белка S-100, концентрация гранулоцитарного колонистимулирующего фактора и снижена концентрация субъединицы ВВ продуцируемого тромбоцитами фактора роста. При формировании в исходе заболевания выраженных неврологических последствий в периоде реконвалесценции обнаружена более высокая концентрация нейронспецифической енолазы, относительного содержания натуральных киллеров, более низкая концентрация моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 по сравнению с благоприятным неврологическим исходом.

Заключение: результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможности на основании оценки нейроиммуноэндокринных дисфункций более точного раннего прогнозирования течения и исхода заболевания, что крайне важно для определения терапевтической тактики как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции бактериального гнойного менингита.

Ключевые слова: бактериальный гнойный менингит, белок S-100, нейронспецифическая енолаза, гормоны, цитокины, субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины, дети.

Abstract

Objective: to study neuroimmunoendocrine dysfunctions in children with bacterial purulent meningitis and to determine their value in the character of the disease course and outcomes.

Materials and methods. 56 children hospitalized to Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases with the diagnosis of bacterial purulent meningitis were examined. Besides standard clinical, biochemical and hemostasis tests there were studied concentration of cytokines by xMAP technology; A, M, and G immunoglobulins – by quantitative immunoturbidimetric method; cortisol, neurospecific proteins – by immune-enzyme test; blood subpopulations of lymphocytes – by flow cytometry method.

Results. Different changes of laboratory indicators characterizing neuroimmunoendocrine dysfunctions dependent on severity of the course and outcome of bacterial purulent meningitis were identified. Children with more severe course of the disease during its acute period had a reliable increase of S-100 protein in blood serum, concentration of granulocyte colony-stimulating, and concentration of BB subunit produced by growth factor platelets was decreased. In case of the formation of expressed neurologic consequences within the disease outcome, higher concentration of neurospecific enolase, relative content of natural killers, and lower concentration of monocytic chemoattractant protein 1 were identified during the period of convalescence in comparison with a favorable neurologic outcome.

Conclusion. The results of the study give evidence of the possibility of more accurate early prognosis of the disease course and outcome on the basis of evaluation of neuroimmunoendocrine dysfunctions and this is extremely important to determine therapy management during both acute and convalescence periods of bacterial purulent meningitis.

Key words: bacterial purulent meningitis, S-100 protein, neurospecific enolase, hormones, cytokines, subpopulations of lymphocytes, immunoglobulins, children.

Введение

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) отличаются тяжелым течением, высокой частотой возникновения осложнений в остром периоде и формированием резидуального неврологического дефицита в периоде реконвалесценции [1, 2]. Характер течения и исход инфекционного заболевания определяются не только особенностями возбудителя, но и индивидуальными компенсаторными реакциями макроорганизма, прежде всего согласованными реакциями нервной, иммунной и эндокринной систем, обеспечивающими поддержание гомеостаза и организацию защитных реакций [15, 16]. Дисбаланс в работе этих систем может сопровождаться развитием осложнений, приводить к затяжному патологическому процессу либо, в крайних случаях, к летальному исходу, тогда как согласованное нейроиммуноэндокринное взаимодействие приводит к саногенезу и выздоровлению больного.

Для оценки нейроиммуноэндокринных дисфункций в лабораторных условиях может быть проведено исследование основных критически важных показателей, характеризующих степень повреждения мозга, нарушений ключевой адаптивной эндокринной системы — гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, изменения в реакциях гуморального и клеточного иммунного ответа. Определение в биологических средах нейроспецифических белков (НСБ), к числу которых относят белок S-100, нейронспецифическую енолазу (NSE), глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и некоторые другие, используют как критерий тяжести повреждения мозга [3–5]. Исследования уровня гормонов гипофизарно-адреналовой оси (кортизола и адренкортикотропного гормона — АКТГ) проводят редко [6–9], так же, как и исследования иммунологических показателей [10–14], что позволяет сделать вывод о недостаточной изученности роли нейроиммуноэндокринных дисфункций в процессах пато- и саногенеза БГМ.

Цель исследования — изучить нейроиммуноэндокринные дисфункции у детей с БГМ и определить их значение в характере течения и исходах заболевания.

Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-лабораторное обследование 56 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с диагнозом БГМ (средний возраст $5,46 \pm 0,86$ лет). Девочки составили 46,4% ($n = 26$), мальчики 53,6% ($n = 30$). У 31 ребенка верифицирован менингококковый менингит, у 12 — гемофильный, у 6 — пневмококковый, у 1 — листериозный, у 6 детей этиология БГМ не верифицирована.

Помимо стандартных лабораторных показателей исследовали уровни белка S-100, нейронспецифической енолазы (NSE), кортизола, АКТГ, иммуноглобулинов, цитокинов, субпопуляций лимфоцитов крови в остром периоде заболевания (1–3-е сутки) и в стадии ранней реконвалесценции (на 7–30-е сутки в зависимости от тяжести течения болезни). Дети были разделены на группы в зависимости от тяжести заболевания и его исхода. В исследование включены только выжившие пациенты. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей (средний возраст $8,1 \pm 2,15$ лет).

Стандартные гематологические, биохимические и гемостазиологические исследования выполнены на автоматических анализаторах SYSMEX XP-300 (Япония), Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия), StaCompact (Франция). Концентрацию НСБ, кортизола, АКТГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «INFINITI» (TECAN, Австрия). Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проведено на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Beckton Dickenson, BD) с помощью тест-системы BD MultiTEST IMK Kit (cat. № 350503). Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G определяли методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе A25 (BioSystems). Уровень цитокинов в сыворотке крови исследовали на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP с использованием панели Bio-Plex Pro Human Cytokine 48-plex Assay согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1. Статистический анализ проводился с помощью программ GraphPad Prism 5.0 и Microsoft Excel с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ клинических данных показал, что все дети поступали в стационар по экстренным показаниям на 1–5-е сутки заболевания с общемозговой, общеинфекционной и менингеальной симптоматикой (фебрильная лихорадка, головная боль, рвота, вялость, сонливость, светобоязнь). По тяжести состояния все пациенты с поступления госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Пациенты провели в стационаре от 8 до 50 суток.

В зависимости от выраженности проявлений внутричерепной гипертензии, синдрома системной воспалительной реакции, необходимости искусственной вентиляции легких и экстракорпоральных методов терапии больные были разделены на группы с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести. Крайне тяжелая степень тяжести БГМ установлена у 36 детей (64,3%), тяже-

лая – у 20 детей (35,7%). По исходу заболевания дети также были разделены на 2 группы. Первую составили пациенты, выздоровевшие полностью либо сформировавшие легкий неврологический дефицит, поддающийся полной коррекции ($n = 31$, 55%), во вторую группу включены дети, сформировавшие стойкий неврологический дефицит, не поддающийся полностью комплексными методами реабилитации ($n = 25$, 45%).

С учетом различий в возрастной структуре обследованных больных результаты клинического анализа крови сравнивали с диапазоном нормальных значений для каждого возрастного периода. В целом по группе, несмотря на некоторые различия, обусловленные возрастом, характерными для БГМ в остром периоде являлись лейкоцитоз ($X_{cp.} 18,6 \pm 1,45 \times 10^9$ кл/л), нейтрофилия ($X_{cp.} 82,7 \pm 2,19\%$) и палочкоядерный сдвиг ($X_{cp.} 24,9 \pm 3,57\%$), которые нормализовались к периоду реконвалесценции. С-реактивный белок в крови детей в остром периоде БГМ возрастал в среднем до $217,9 \pm 26,7$ мг/л, к периоду реконвалесценции снижался до нормальных

значений. При анализе показателей плазменного звена системы гемостаза в остром периоде отмечено увеличение содержания фибриногена до $6,67 \pm 0,52$ г/л, удлинение протромбинового времени (до $16,8 \pm 0,56$ с), увеличение международного нормализованного отношения (до $1,35 \pm 0,05$), активированное частичное тромбопластиновое время находилось на верхней границе диапазона нормы, тромбиновое время – в пределах референсных значений. Полученные результаты имели широкий индивидуальный разброс в зависимости от степени нарушений гемостаза, наличия или отсутствия ДВС-синдрома, проведения заместительной терапии донорской плазмой. Не выявлено достоверных различий стандартных гематологических, биохимических и гемостазиологических показателей в зависимости от степени тяжести и исхода БГМ.

Исследование иммунологических показателей выявило значительные изменения как в гуморальном (общие иммуноглобулины, цитокины), так и в клеточном звене (субпопуляционный состав лимфоцитов) при БГМ у детей (табл.).

Таблица

Иммунологические показатели крови у детей с бактериальным гнойным менингитом

Me [$Q_{25} - Q_{75}$]			
Показатели, единицы измерения	Контрольная группа	Острый период	Период реконвалесценции
Иммуноглобулины			
	n = 15	n = 8	n = 6
IgA, г/л	1,1 [0,5 – 1,2]	0,3 [0 – 1,8]	1,4 [0,7 – 2,9]
IgM, г/л	1,4 [1,2 – 1,9]	0,7 [0,5 – 1,1] *	1,1 [0,9 – 1,6]
IgG, г/л	8,6 [7,8 – 11,2]	6,4 [3,5 – 10,1] *	10,4 [7,9 – 11,7]
Цитокины			
	n = 15	n = 37	n = 29
IL-6, pg/ml	5,7 [4,1 – 7,8]	50,4 [10,4 – 524,1] *	5,2 [3,0 – 12,6]
IL-8, pg/ml	22,2 [18,9 – 25,5]	33,7 [18,7 – 102,4] *	35,6 [9,1 – 132,9]
IL-1b, pg/ml	3,2 [3,2 – 3,6]	0,7 [0 – 1,8] *	2,0 [1,1 – 4,2] **
TNF- α , pg/ml	71,9 [69,7 – 80,6]	44,5 [34,0 – 65,7] *	47,0 [28,9 – 82,1] *
IFN- γ , pg/ml	16,9 [14,9 – 25,6]	33 [10,9 – 123,6]	21,4 [15,5 – 36,2]
IL-10, pg/ml	8,7 [6,9 – 10,5]	22,2 [10,1 – 57,7] *	7,8 [1,8 – 8,7] *, **
IL-4, pg/ml	2,8 [2,3 – 3,0]	1,6 [0,9 – 3,2] *	1,8 [0,9 – 2,3] *
G-CSF, pg/ml	101 [88 – 111]	196 [104 – 1309] *	140 [88 – 766]
PDGF-BB pg/ml	267 [223 – 449]	885 [225 – 1907] *	2703 [396 – 5179] *, **
MCP-1, pg/ml	25 [19 – 32]	44 [30 – 129] *	40,4 [17,8 – 112,5]
Субпопуляционный состав лимфоцитов			
	n = 15	n = 24	n = 26
T-cells, %	72,5 [66,0 – 79,8]	50,7 [43,7 – 61,9] *	70,9 [62,7 – 76,9] **
Th, %	35,6 [32,0 – 52,9]	30,9 [25,4 – 37,7] *	41,4 [34,7 – 48,0] **
CTL, %	27,8 [21,6 – 34,4]	16,0 [11,7 – 23,2] *	23,1 [17,2 – 28,5] **
NK, %	9,0 [6,0 – 13,8]	3,2 [1,8 – 5,4] *	3,5 [1,4 – 5,7] *

Показатели, единицы измерения	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]		
	Контрольная группа	Острый период	Период реконвалесценции
B-cells,%	14,6 [13,3 – 19,9]	43,8 [29,1 – 52,4] *	21,5 [15,2 – 33,0] *, **
Th/CTL	1,4 [1,0 – 1,8]	2,0 [1,3 – 2,7] *	1,7 [1,4 – 2,5] *

* – достоверные отличия от контрольной группы; ** – достоверные отличия от острого периода; IgA – иммуноглобулин А; IgM – иммуноглобулин М; IgG – иммуноглобулин G; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-1b – интерлейкин-1b; TNF-a – фактор некроза опухоли-а; IFN-γ – интерферон-γ; IL-10 – интерлейкин-10; IL-4 – интерлейкин-4; G-CSF – гранулоцитарный-колониестимулирующий фактор; PDGF-BB – субъединица BB продуцируемого тромбоцитами фактора роста; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; T-cells – Т-клетки; Th – Т-хелперы; CTL – цитотоксические Т-лимфоциты; NK – натуральные киллеры; B-cells – В – клетки.

В остром периоде установлено снижение уровней иммуноглобулинов, достоверное для IgM и IgG, которое нормализовалось к периоду реконвалесценции (см. табл.). Выявлен значительный дисбаланс в уровне про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста (см. табл.). Так, в остром периоде достоверно увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов IL-6, но снижалось количество IL-1b, TNF-a, что может определяться последовательностью активации их синтеза в очагах инфекции. При исследовании цитокинов с противовоспалительным действием в остром периоде выявлен рост IL-10, но снижение уровня IL-4. Среди хемокинов и факторов роста в остром периоде БГМ в сыворотке крови выявлено увеличение концентрации IL-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1), гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора (G-CSF), субъединицы BB продуцируемого тромбоцитами фактора роста (PDGF-BB). К периоду реконвалесценции содержание IL-6 и IL-1b практически нормализовалось, содержание IL-4, TNF-a, IL-8, MCP-1 значимо не изменялось, уровень IL-10 существенно снизился, тогда как концентрация PDGF-BB резко возросла (см. табл.), что позволяет предположить особую роль этого фактора роста в процессе выздоровления от БГМ.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов при БГМ в остром периоде выявило снижение относительного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов (Th), цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) и натуральных киллеров (NK) по сравнению с контрольной группой. При этом коэффициент Th/CTL в остром периоде БГМ увеличивался, а доля В-клеток более чем вдвое превышала аналогичный показатель контрольной группы (см. табл.). К периоду реконвалесценции содержание Т-лимфоцитов, Th, CTL нормализовалось, тогда как содержание В-клеток и NK продолжало отличаться от нормы.

При исследовании гормонального статуса при БГМ установлено достоверное увеличение уровня кортизола по сравнению с контрольной группой (697 [189 – 1871] нмоль/л в остром периоде и в стадии реконвалесценции 538 [473 – 654] нмоль/л

против 391 [226 – 486] нмоль/л в контрольной группе). При этом уровень АКТГ изменялся незначительно.

Маркер повреждения астроглии (белок S-100) в среднем в 2 раза превышал показатель в контрольной группе (61,0 [44,4 – 115,0] нг/л против 39,0 [29,0 – 79,0] нг/л соответственно), тогда как уровень маркера повреждения нейронов (NSE) не имел достоверных отличий от контроля, что соответствовало клиническим симптомам преимущественного поражения оболочек головного мозга у обследованной группы детей. Обращало на себя внимание увеличение уровня белка S-100 к стадии реконвалесценции (93,5 [47,0 – 199,8]) нг/л.

Обнаружены достоверные различия некоторых лабораторных показателей в зависимости от степени тяжести БГМ. У детей с крайне тяжелым течением БГМ по сравнению с тяжелым достоверно увеличено содержание белка S-100 (рис. 1А) и концентрация G-CSF (рис. 1Б), снижено содержание PDGF-BB (рис. 1В). В периоде реконвалесценции достоверных различий между группами не обнаружено, но тенденция к увеличению белка S-100 и G-CSF и снижению PDGF-BB в группе с крайне тяжелым течением БГМ сохранялась.

При анализе лабораторных показателей в зависимости от исхода заболевания в остром периоде различий не выявлено, однако в стадии реконвалесценции обнаружено достоверное увеличение концентрации NSE (рис. 2А), относительного содержания натуральных киллеров (рис. 2Б) и снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) (рис. 2В) у детей со стойкими неврологическими отклонениями, что может свидетельствовать о нейроиммуноэндокринных дисфункциях в стадии ранней реконвалесценции у детей с резидуальными неврологическими последствиями БГМ.

Анализ клинических данных не выявил связи между степенью тяжести БГМ и частотой формирования неблагоприятных исходов, что может быть обусловлено индивидуальными особенностями и тактикой терапии. Однако в случае формирования неблагоприятного неврологического

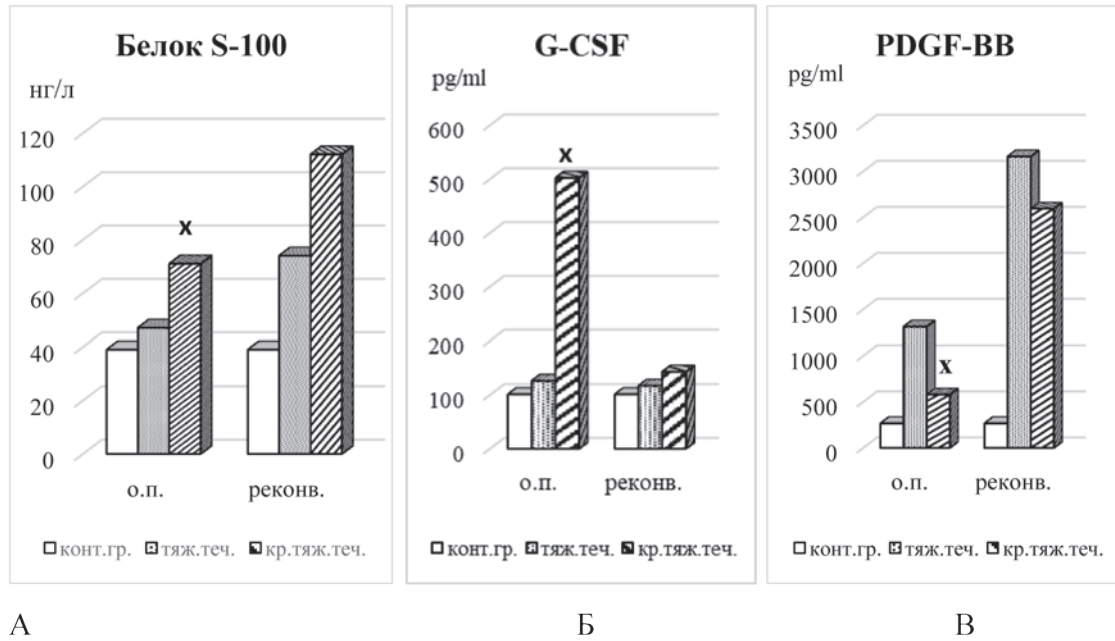


Рис. 1. Лабораторные показатели при различной тяжести течения бактериального гнойного менингита у детей: А – белок S-100, Б – G-CSF, В – PDGF-BB, х – достоверные различия между группами

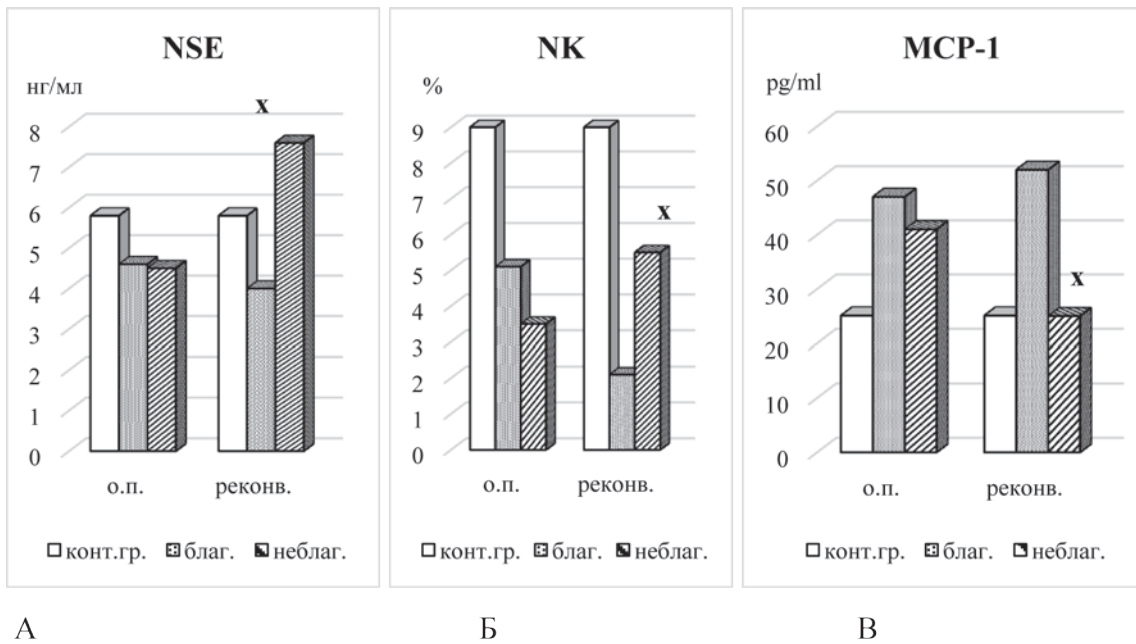


Рис. 2. Лабораторные показатели при различных неврологических исходах бактериального гнойного менингита у детей: А – NSE, Б – NK, В – MCP-1, х – достоверные различия между группами

исхода у детей с тяжелой степенью тяжести БГМ уровень белка S-100 в остром периоде имел тенденцию к увеличению по сравнению с благоприятным исходом (Me 61 vs 46 нг/л), а уровень кортизола – к снижению (Me 186 vs 697 нмоль/л). Та же закономерность в отношении кортизола наблюда-

лась в группе больных с крайне тяжелой степенью тяжести БГМ. При неблагоприятном исходе медиана уровня кортизола в остром периоде у этих больных ниже, чем при благоприятном (Me 748 vs 1752 нмоль/л). В то же время уровень белка S-100 в сыворотке крови ниже при неблагоприятном

неврологическом исходе у этой группы пациентов (Me 67 vs 114,5 нг/л). Не выявлено различий в уровне NSE и иммунологических показателей крови при разных исходах БГМ у детей с крайне тяжелой степенью тяжести болезни.

Заключение

Прогнозирование характера течения и исхода БГМ у детей, основанное только на клинических проявлениях и данных рутинного лабораторного обследования, крайне сложно. Полученные данные отражают значимость нейроиммуноэндокринных дисфункций в определении тяжести течения БГМ и его исхода у детей. Для крайне тяжелой степени тяжести БГМ в остром периоде характерно значительное увеличение маркера повреждения астроцитарной глии белка S-100, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на фоне снижения тромбоцитарного фактора роста. Характерными признаками нейроиммуноэндокринных дисфункций у детей, сформировавших тяжелый неврологический дефицит, в стадии ранней реконвалесценции являлись увеличение в сыворотке крови уровней маркера повреждения нейронов – NSE, натуральных киллеров, снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка по сравнению с группой детей, полностью выздоровевших или сформировавших транзиторные неврологические последствия. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о возможности более точного раннего прогнозирования течения и исхода заболевания на основе выявления нейроиммуноэндокринных дисфункций, что крайне важно для определения терапевтической тактики как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции БГМ.

Литература

1. Жданов К.В., Иванов К.С., Захаренко С.М. и др. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь. // Военно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 336, № 1. – С. 29-35. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>.
2. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Горелик Е.Ю. и др. Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля? // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 28 – 34. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34.
3. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2016. – Т. 50, № 4. – С. 16-25. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29423702>.
4. Sokhan A., Zots Y., Gavrylov A. et al. Levels of neurospecific markers in cerebrospinal fluid of adult patients with bacterial meningitis. // Georgian Med News. – 2017. – Vol. 270. – P. 65-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972486/>.
5. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Монахова Н.Е., Григорьев С.Г. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах

у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 204 – 210. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210.

6. Малюгина Т.Н., Захарова И.С. Изучение уровня адренкортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, №4. – С. 50 – 57. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57.
7. Козько В.Н., Зоц Я.В., Соломенник А.О. и др. Состояние гормонального профиля в сыворотке крови у больных с острыми бактериальными менингитами. // Медицинские новости. – 2018. – №11. – С. 87 – 90. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=36517286>.
8. Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Макаренкова Е.В., Жирков А.А. и др. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 21 – 28. – DOI: 10.17816/PED11421-28.
9. Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А., Макаренкова Е.В., Бессонова Т.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20. – № 1. – С. 107 – 119. – DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119.
10. Балмасова И.П., Венгеров Ю.Я., Раздобарина С.Е., Нагибина М.В. Иммунопатогенетические особенности бактериальных гнойных менингитов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 4 – 9. – <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22491030>.
11. Алексеева Л.А., Мазаева Е.М., Скрипченко Н.В., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В. Цитокины цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 54 – 59.
12. Perdomo-Celis F., Torres M.A., Ostos H., Gutierrez-Achury J. et al. Patterns of Local and Systemic Cytokines in Bacterial Meningitis and its Relation with Severity and Long-Term Sequelae. // Biomarker insights. – 2015. – №10. – P. 125 – 131. DOI: 10.4137/BMLS35005.
13. Жирков А.А., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В. Основные и малые субпопуляции лимфоцитов крови и цереброспинальной жидкости при менингитах у детей // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, №1. – С. 111 – 122. – DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255.
14. Caragheorghopol R., Țucureanu C., Lazăr V., Caraș I. Serum cytokine and chemokine profiles of patients with confirmed bacterial and viral meningitis. Revista Romana de Medicina de Laborator. – 2023. – Vol. 31. – №4. – P.315-324. DOI: 10.2478/rrlm-2023-0023.
15. Руководство по инфекционным болезням / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, В.В. Васильев [и др.]. – Кн. 2. – 4-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – 743 с. – ISBN 978-5-93929-219-1.
16. Руководство по инфекционным болезням / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, В.В. Васильев [и др.]. – Кн. 1. – 4-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – 660 с. – ISBN 978-5-93929-218-4.

References

1. Zhdanov K.V., Ivanov K.S., Zaharenko S.M. i dr. Meningococcal infection: early clinical diagnosis and emergency care. // Voenno-medicinskij zhurnal. – 2015. – Т. 336, № 1. – S. 29-35. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>. (in Russian).
2. Vil'nic A.A., Skripchenko N.V., Gorelik E.Ju. i dr. Bacterial purulent meningitis in children: is there light at the end of the tunnel? // Detskie infekcii. – 2021. – Т.20. – №4. – S. 28-34. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34. (in Russian).

3. Skripchenko N.V., Shirokova A.S. Neuron-specific enolase and S100 protein are biomarkers of brain damage. Status of the issue and clinical application. // *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta*. — 2016. — Т. 50. — № 4. — С. 16-25. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29423702>. (in Russian).
4. Sokhan A., Zots Y., Gavrylov A. et al. Levels of neurospecific markers in cerebrospinal fluid of adult patients with bacterial meningitis. // *Georgian Med News*. — 2017. — Vol. 270. — P. 65-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972486/>.
5. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Monahova N.E., Grigor'ev S.G. Markers of damage to neurons and glia in the cerebrospinal fluid during meningitis in children. // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. — 2017. — Т. 62. — № 4. — С. 204 — 210. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-204-210. (in Russian).
6. Maljugina T.N., Zaharova I.S. Study of the level of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in children with neuroinfections. // *Zhurnal Infektologii*. — 2016. — Т.8. — №4. — С. 50-57. DOI: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-50-57. (in Russian).
7. Koz'ko V.N., Zoc Ja.V., Solomennik A.O. i dr. The state of the hormonal profile in the blood serum in patients with acute bacterial meningitis. // *Medicinskie novosti*. -2018. — №11. — С. 87-90. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36517286>. (in Russian).
8. Alekseeva L.A., Bessonova T.V., Makarenkova E.V., Zhirkov A.A., i dr. Cortisol and laboratory indicators of systemic inflammation in bacterial purulent meningitis and viral encephalitis in children. // *Pediatr*. — 2020. — Т. 11. — № 4. — С. 21-28. DOI: 10.17816/PED11421-28. (in Russian).
9. Skripchenko N.V., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., Makarenkova E.V., Bessonova T.V. Hormones and cytokines as biomarkers of severe infections in children. *Infekcionnye bolezni*. 2022. — Т. 20.- №1. — С. 107 — 119. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119. (in Russian).
10. Balmasova I.P., Vengerov Ju.Ja., Razdobarina S.E., Nagibina M.V. Immunopathogenetic features of bacterial purulent meningitis. // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. — 2014. — Т. 19. — №5. — С. 4—9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22491030>. (in Russian).
11. Alekseeva L.A., Mazaeva E.M., Skripchenko N.V., Monahova N.E., Bessonova T.V. Cytokines of cerebrospinal fluid in meningitis in children. // *Zhurnal Infektologii*. — 2014. — Т.6. — №1. — С.54-59. (in Russian).
12. Perdomo-Celis F., Torres M.A., Ostos H., Gutierrez-Achury J. et.al. Patterns of Local and Systemic Cytokines in Bacterial Meningitis and its Relation with Severity and Long-Term Sequelae. // *Biomarker insights*. — 2015. — №10. — P. 125—131. DOI: 10.4137/BMI.S35005.
13. Zhirkov A.A., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Monahova N.E., Bessonova T.V. Major and minor subpopulations of lymphocytes in the blood and cerebrospinal fluid in meningitis in children. // *Infekcija i immunitet*. 2021. — Т. 11. — №1. — С.111-122. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255. (in Russian).
14. Caragheorgheopol R., Țucureanu C., Lazăr V., Caraș I. Serum cytokine and chemokine profiles of patients with confirmed bacterial and viral meningitis. *Revista Romana de Medicina de Laborator*. — 2023. — Vol. 31. — №4. — P.315-324. DOI: 10.2478/rrlm-2023-0023.
15. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 2. Saint Petersburg, 2011: 743 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-219-1.
16. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 1. Saint Petersburg, 2011: 660 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-218-4.

Авторский коллектив:

Алексева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Вильниц Алла Ароновна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: vilnitz@mail.ru

Железникова Галина Фёдоровна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com.

Жданов Константин Валерьевич — и.о. директора Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: niidi@niidi.ru



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОКЛЮША В ПЕРИОД ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

М.С. Петрова¹, И.Н. Тюрин², А.Б. Борисова¹, О.Ю. Борисова¹, Н.И. Леонтьева¹, Н.А. Антипят²,
А.А. Самков²

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

²Инфекционная клиническая больница №1, Москва, Россия

Clinical characteristics of pertussis during the period of rising incidence

M.S. Petrova¹, I.N. Tyurin², A.B. Borisova¹, O.Yu. Borisova¹, N.I. Leontieva¹, N.A. Antipyat², A.A. Samkov²

¹Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

²Infectious Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

Резюме

Цель: в условиях новой эпидемиологической ситуации оценить тяжесть течения коклюша и формирование осложненных форм у пациентов всех возрастов, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 (г. Москва).

Материалы и методы: клинический анализ проводился на основании изучения историй болезни и клинического наблюдения за больными коклюшем, госпитализированными в Инфекционную клиническую больницу № 1 в 2023 г. Всего под наблюдением было 508 детей от 0 до 17 лет и 81 взрослый.

Результаты: статья посвящена анализу клиники коклюша в 2023 г. у больных детей и взрослых по материалам Инфекционной клинической больницы № 1. В 2023 г. регистрировали повышение уровня госпитализации больных коклюшем всех возрастных групп, особенно детей в возрасте до 1 года. Подробное изучение различных форм тяжести показало превалирование среднетяжелых форм и не выявило нарастания тяжелых форм. По-прежнему возрастной группой детей, угрожаемых по развитию тяжелых форм и летальности, является возрастная группа детей 0–3 мес. В 30,8 % случаев клиника коклюша сопровождалась развитием осложнений и в большинстве случаев появлением бронхопневмоний. Так же, как и в целом по России, большинство диагнозов было поставлено с использованием ПЦР-диагностики. Кроме того, в 2023 г. регистрировалось нарастание микст-инфекций, среди которых доминировало сочетание коклюша и риновирусной инфекции среди острых респираторных вирусных инфекций и респираторной микоплазменной инфекции.

Заключение: рост заболеваемости коклюшем в 2023 г. не сопровождался увеличением тяжести болезни. По-прежнему наиболее тяжелое течение регистрируется у детей 0–3 мес. Среди детей данной возрастной группы регистрируется летальность, в связи с чем возникла необходимость акцентировать внимание педиатров на адекватную терапию тяжелых форм коклюша с применением антитоксических специфических препаратов в ранние сроки болезни.

Ключевые слова: коклюш, клиническая картина, тяжесть течения, микст-инфекции, осложнения.

Abstract

Objective: in the context of a new epidemiological situation, assess the severity of the course of pertussis and the formation of complicated forms in patients of all ages hospitalized in GBUZ IKB No. 1 DZM (Moscow).

Materials and methods. Clinical analysis was carried out based on the study of medical records and clinical observation of pertussis patients hospitalized in GBUZ ICB No. 1 DZM in 2023. In total, 508 children from 0 to 17 years old and 81 adults were under observation.

Results. The article is devoted to the analysis of the pertussis clinic in 2023 in sick children and adults based on the materials of GBUZ "IKB No. 1" DZM. In 2023, an increase in the hospitalization rate of pertussis patients of all age groups, especially children under the age of 1 year, was recorded. A detailed study of various forms of severity showed the prevalence of moderate forms and did not reveal an increase in severe forms. As before, the age group of children threatened by the development of severe forms and mortality is the age group of children 0-3 months. In 30.8 % of cases, the pertussis clinic was accompanied by the development of complications and, in most cases, the appearance of bronchopneumonia. As well as in the whole of the Russian Federation, most of the diagnoses were made using PCR diagnostics. In addition, in 2023, an increase in mixed infections was recorded, among which the combination of whooping cough and rhinovirus infection and respiratory mycoplasma infection dominated.

Conclusion. The increase in the incidence of pertussis in 2023 was not accompanied by an increase in the severity of the disease. The most severe course is still recorded in children 0-3 months of life. Mortality is recorded among children of this age group, and therefore it became necessary to focus the attention of pediatricians on adequate therapy of severe forms of pertussis with the use of antitoxic specific drugs in the early stages of the disease.

Key words: pertussis, clinical picture, severity, mix-infections, complications.

Введение

В Российской Федерации (РФ) в 2023 г. зарегистрировано 52 783 случаев коклюша; показатель заболеваемости составил 35,98 на 100 тыс. населения, что в 16,4 раза выше уровня заболеваемости в 2022 г. и в 7,6 раза выше среднесноголетнего показателя (4,76 на 100 тыс. населения). Заболеваемость коклюшем регистрировалась во всех субъектах РФ, кроме Ненецкого автономного округа. В 26 субъектах показатель заболеваемости превышал среднероссийский показатель [1].

Коклюшная инфекция является наиболее опасной для новорожденных и детей первых месяцев жизни [2–5], если они не получили трансплацентарных материнских антител вследствие серонегативности матери. Плановая вакцинация против коклюша на первом году жизни приводит к выработке поствакцинального иммунитета и формированию невосприимчивости детей к коклюшной инфекции, но к 7 годам поствакцинальный иммунитет ослабевает [5, 6]. При поступлении в школу формируются новые коллективы и возможны «занос» коклюша и заболевание у непривитых и детей, утративших поствакцинальный иммунитет, которые, как правило, переносят коклюш в легкой и стертой формах [1, 7]. По данным разных исследований, школьники являются основными источниками инфекции для детей первых месяцев жизни и ответственны за 75% заражений коклюшем в семейных очагах [5–8]. На территории РФ в 2023 г. зарегистрировано 10 летальных случаев коклюша у непривитых детей младше 1 года. В возрастной заболеваемости коклюшем преобладали дети в возрасте до 14 лет — 82,6%, заболеваемость детей в возрасте до 1 года значительно превышала заболеваемость в других возрастных группах. В 2023 г. показатель заболеваемости коклюшем в возрастной группе детей до 1 года составил 476,6 на 100 тыс., увеличившись по сравнению с прошлым годом в 13,8 раза (в 2022 г. этот показатель составлял 34,5 на 100 тыс. детей данного возраста) [1]. Лабораторное подтверждение диагноза «Коклюш» на территории РФ в 2023 г. было в 95,4% случаев и в большинстве случаев (61% случаев) с помощью ПЦР-диагностики, в 35,2% случаев — серологически и 3,8% случаев — бактериологически (по данным Референс-центра по мониторингу за коклюшем и дифтерией Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, согласно приказу Роспотребнадзора от 01.12.2017 № 1116). Этиологическая структура возбудителей коклюша в 2023 г. в целом по России с учетом всех методов исследования была представлена следующим образом: *B. pertussis* — 91,65%, *Bordetella holmesii* — 5%, *Bordetella parapertussis* — 2,5%, *Bordetella bronchiseptica* — 0,85%. Следует отметить, что в ряде регионов регистрировали случаи ко-

инфекции — *B. pertussis* + *B. parapertussis*, *B. pertussis* + *B. bronchiseptica*, что сопровождалось утяжелением течения и развитием бронхопневмоний [9].

В Российской Федерации накоплен значительный и обширный опыт в изучении клинического течения коклюшной инфекции в РФ, в том числе у детей и взрослых, в очагах инфекции, при различных формах тяжести, в зависимости от биологических (патогенных) свойств разных возбудителей и в сочетании с микст-инфекцией [2, 3, 4, 6, 10, 11–13].

Цель исследования — в условиях новой эпидемиологической ситуации оценить тяжесть течения коклюша и формирование осложненных форм у пациентов всех возрастов, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1.

Материалы и методы исследования

Клинический анализ проводился на основании изучения историй болезни и клинического наблюдения за больными коклюшем, госпитализированными в Инфекционную клиническую больницу № 1 в 2023 г. Всего под наблюдением было 508 детей от 0 до 17 лет и 81 взрослый.

Все клинические и инструментальные исследования выполнялись на базе Инфекционной клинической больницы № 1 согласно стандартам оказания медицинской помощи больным коклюшем. Клинические методы исследования включали сведения анамнеза (возраст, пол, анамнез беременности и родов, развитие ребенка до настоящего времени), преморбидные состояния, наличие хронических заболеваний, вакцинальный статус, эпидемиологический анамнез, время возникновения первых симптомов и их дальнейшая динамика, проводившееся лечение в амбулаторных условиях, данные объективного осмотра пациентов, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

В работе использованы общеклинические лабораторные методы исследования (согласно «Протоколу лечения больных коклюшем»): клинический анализ крови на аппаратах Coulter LH-750-36, Coulter LH-500-36, Pentra 80 (Horiba)-32 с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и расчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, СОЭ. Гематологические показатели у пациентов оценивали в соответствии с референсными значениями, утвержденными для каждого определенного возраста. При наличии показаний и для исключения воспалительных изменений в легких пациентам проводилось рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При подозрении на сопутствующие вирусные инфекции были использованы соответствующие методы исследования: исследование мазка из носоглотки при по-

мощи реакции иммунофлюоресценции (РИФ) для идентификации респираторных вирусов, исследование мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР и сывороток крови методом ИФА для обнаружения цитомегаловирусной инфекции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0.6».

Результаты исследования и обсуждение

Значительный рост заболеваемости коклюшем в 2023 г. по сравнению с предшествующими годами отразился на повышении уровня госпитализации больных коклюшем всех возрастных групп, особенно детей в возрасте до 1 года ($40,7 \pm 2,0\%$). Обращает на себя внимание группа детей в возрасте 0–3 мес., госпитализация которых достигла 50%. Возникает вопрос: не сопутствует ли росту заболеваемости коклюшем в 2023 г. возрастание тяжести болезни?

Нами проанализировано течение коклюша в сравнительном аспекте с детьми других возрастных групп.

Больные в возрасте до 1 года (240 детей) поступали в относительно ранние сроки (первые 2 недели от начала болезни), более старших возрастов – на 3-й неделе, взрослые – на 3–4-й неделе болезни. Диагноз «Коклюш» устанавливался на основании клинико-эпидемиологических данных ($24,2 \pm 2,0\%$), методом ПЦР ($51,5 \pm 2,2\%$), методом иммуноферментного анализа ($24,2 \pm 2,0\%$). У взрослых пациентов диагноз «Коклюш» лабораторными методами подтвержден у $71,6 \pm 5,0\%$, в том числе методом ПЦР – у $27,2 \pm 4,9\%$, методом ИФА – у $44,4 \pm 5,5\%$.

Привитых против коклюша детей было 87, что составило всего 17,3%. Наибольший процент не-

привитых зарегистрирован среди больных коклюшем детей в возрасте до 1 года и 1–3 лет. Заражение детей коклюшем происходило преимущественно при контакте в семье: у детей – 316 ($82,6\%$) случаев, причем контакт с больным коклюшем ребенком был в 67,2%, взрослым – в 21,8%.

Тяжесть коклюша оценивали в соответствии с общепринятой классификацией болезни. Тяжелые формы у детей зарегистрированы в $8,2 \pm 1,2\%$ случаев, среднетяжелые – в $92,0 \pm 1,2\%$, легкие – в $0,5 \pm 0,5\%$ (табл. 1). У взрослых все формы тяжести оценивались как среднетяжелые.

Анализ тяжести клинического течения коклюша показал, что тяжелые формы болезни наблюдались исключительно у детей в возрасте до 1 года. Наиболее угрожаемой группой детей по развитию тяжелых форм были дети в возрасте 0–3 мес., среди которых тяжелые формы составили $34,6 \pm 4,1\%$, среднетяжелые – $65,3 \pm 4,1\%$. Дети в возрасте 4–6 мес. тяжело переносили коклюш в $5,9 \pm 2,8\%$, 7–12 мес. – в $4,2 \pm 2,3\%$ (табл. 2). В целом среди детей в возрасте до 1 года тяжелые формы коклюша регистрируются в $17,5 \pm 2,4\%$. Коклюш у детей других возрастных групп и взрослых протекал в среднетяжелой форме и редко в легкой форме.

Представленные показатели соответствуют сохранению тяжести коклюша по сравнению с предшествующими допандемическими показателями тяжелых и среднетяжелых форм. Клинические проявления тяжелых форм те же, что и в предшествующие годы: длительность продромального периода укорочена до 3–5 дней; появляется малозаметное покашливание при нормальной температуре; характерно появление цианоза лица при кашле в ранние сроки болезни, как правило, на 6–8-й дни от начала кашля.

Таблица 1

Возраст и формы тяжести клинического течения у пациентов, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1

Возраст	Количество больных	Тяжелая		Среднетяжелая		Легкая	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
До 1 года	240 $40,7 \pm 2,0\%$	42	$17,5 \pm 2,4$	198	$82,5 \pm 2,4$	–	–
1 год 1 мес. – 3 года	101 $17,1 \pm 1,5\%$	–	–	101	100,0	–	–
4–6 лет	42 $7,1 \pm 1,5\%$	–	–	41	$97,6 \pm 2,4$	1	$2,4 \pm 2,4$
7–17 лет	125 $21,2 \pm 1,7\%$	–	–	123	$98,4 \pm 1,1$	2	$1,6 \pm 1,1$
Всего детей	508 $86,2 \pm 1,4\%$	42	$8,2 \pm 1,2$	463	$92,0 \pm 1,2$	3	$0,5 \pm 0,3$
Взрослые	81 $13,7 \pm 1,7\%$	–	–	79	$97,5 \pm 1,7$	2	$2,5 \pm 1,7$

Таблица 2

Формы тяжести у детей в возрасте до 1 года

Возраст	n	Тяжелая форма		Среднетяжелая форма	
		абс.	%±m	абс.	%±m
0–3 мес.	101 42,1%	35	34,6±4,1	66	65,3±4,1
4–6 мес.	68 28,3%	4	5,9±2,8	64	94,1±2,8
7–12 мес.	7,1 21,6%	3	4,2±2,3	68	95,8±2,3
Всего детей до 1 года	240 100,0%	42	17,5±2,4	198	82,5±2,4

Признаки дыхательной недостаточности (учащенное дыхание, бледность кожных покровов) сохраняются и вне приступов кашля. Приступы кашля короткие, ребенок быстро истощается. Самочувствие нарушается, отмечается снижение аппетита, вплоть до анорексии, появляется сонливость. К концу 1-й или началу 2-й недели появляются расстройства ритма дыхания — замирание, сопровождающееся цианозом лица, вплоть до развития апноэ, которое наблюдается у детей в возрасте 0–3 мес. при тяжелой форме. Апноэ при коклюше характеризуется как спазматическое и сопровождается приступообразным кашлем. Длительность апноэ, как правило, не превышает 1 мин и обусловлена угнетением дыхательного центра, возникающим под воздействием токсина возбудителя коклюша. Изменения во внешнем аппарате дыхания обнаруживают патологические изменения, которые ухудшают альвеолярно-бронхиальную диффузию газов и возникают под влиянием коклюшного токсина и, наряду с нарушением центральной регуляции, приводят к гипоксии. Патоморфологическое изучение легких, проведенное в конце 1980-х гг., выявило перибронхиальные периваскулярные изменения бронхиального дерева как обструкцию бронхов и очаговую эмфизему [14, 15].

Физикальные изменения в легких ограничиваются симптомами вздутия легочной ткани и редко бронхообструктивным синдромом. Критерием тяжести может служить раннее появление (на 1-й неделе коклюша) лейколимфоцитоза — свыше $60–70 \times 10^9/\text{л}$. Одним из критериев тяжести является гиперлейкоцитоз, который также связан с воздействием токсина на органы кроветворения и депонирование лимфоцитов. Раннее появление гиперлейкоцитоза свидетельствует о тяжелой форме коклюша и является показанием для применения глюкокортикостероидных препаратов [16].

Нами приведены начальные признаки тяжелой формы коклюша с целью ранней диагностики и назначения адекватной терапии. Своевременная адекватная терапия оказывала быстрый клинический эффект. Летальные исходы отсутство-

вали. Среднетяжелые формы являются наиболее типичными формами коклюша и, как правило, затруднений в установлении клинического диагноза «Коклюш» у врачей не вызывают.

Осложнения зарегистрированы у $30,8 \pm 3,7\%$ детей и у $23,5 \pm 2,6\%$ взрослых пациентов (табл. 3). Наиболее частыми были осложнения со стороны дыхательной системы — у $25,7 \pm 1,9\%$ детей и у $23,4 \pm 4,7\%$ взрослых. На частоту бронхолегочных осложнений влиял возраст больных коклюшем. В 1,5 раза чаще бронхолегочные осложнения развивались у детей школьного и возраста по сравнению с детьми до 1 года и 1 года 1 мес. — 3 года — $22,5 \pm 2,3\%$ и $34,4 \pm 3,6\%$ соответственно, $p \leq 0,001$. Частота пневмоний колебалась от 6,2% до 16,0% и в среднем составила $9,8 \pm 1,3\%$. Пневмонии по пораженности были чаще сегментарными. Со стороны нервной системы у 1 ребенка течение тяжелой формы осложнилось энцефалопатией. Основными клиническими проявлениями энцефалопатии являются анорексия, повышенная сонливость днем и беспокойство ночью, появление орального автоматизма, судорожное подергивание мышц конечностей. Энцефалопатия наблюдалась при коклюше гипоксического генеза. Диарейный синдром сопутствовал течению коклюша у детей раннего возраста в $8,7 \pm 1,7\%$ случаев. Диарейный синдром при коклюше является следствием воздействия токсина возбудителя на кишечник. Гемморагический синдром также является проявлением коклюшной инфекции и встречается в последние годы в 1,4% случаев у детей после 4 лет. В целом, если сравнивать осложнения, обусловленные коклюшной инфекцией (энцефалопатия, диарейный синдром, гемморагический синдром, ателектаз легкого, бронхообструктивный синдром из-за повышения активности β -адреноблокации под действием токсина и «закупорки» бронхов вязкой мокротой) с осложнениями, развивающимися присоединением вторичной бактериальной флоры и вирусной инфекции (бронхиты, пневмонии, поражение ЛОР-органов, бронхообструктивный синдром), то отмечается увеличение последних.

Таблица 3

Осложнения у больных коклюшем

Возраст	Число больных	Число осложнений (абс. /% ±m)	Бронхолегочные осложнения				Энцефалопатия (абс. /% ±m)	Диарейный синдром (абс. /% ±m)	Геморрагический синдром (абс. /% ±m)	Со стороны ЛОР-органов (абс. /% ±m)
			Бронхиты (абс. /% ±m)	Бронхообструктивный синдром (абс. /% ±m)	Пневмонии (абс. /% ±m)	Ателектаз легкого (абс. /% ±m)				
≤ 1 года	240	58 24,2±2,7%	16 6,9±1,6%	17 7,1±1,6%	15 6,2±1,5%	—	1 0,4±0,4%	9 3,7±1,7%	—	—
1 год 1 мес. — 3 года	101	32 31,7±4,6%	8 7,9±2,7%	11 10,9±3,1%	9 8,9±2,8%	—	—	4 3,9±1,9%	—	—
4–6 лет	42	13 30,9±7,1%	4 9,5±4,5%	1 2,3±2,3%	6 14,2±1,8%	—	—	2 4,8±3,2%	—	—
7–17 лет	125	52 41,6±8,9%	12 9,6±2,6%	10 8,0±2,4%	20 16,0±2,6%	—	—	5 4,8±0,7%	—	4 3,2±1,5%
Всего	508	155 30,8±3,7%	40 7,4±1,2%	39 7,8±1,2%	50 9,8±1,3%	—	1 0,2±0,2%	13 2,6±0,7%	7 1,4±0,5%	4 0,8±0,3%
Взрослые	81	19 23,5±2,6%	4 4,9±2,4%	3 3,7±2,1%	12 14,8±3,9%	—	—	—	—	—

Таким образом, развитие и тяжесть осложнений зависела не столько от возбудителя коклюша, сколько от присоединения вирусной и/или вторичной бактериальной инфекций. Одним из факторов, способствующих осложненному течению коклюша и затягиванию выздоровления как у детей, так и у взрослых, является микст-инфекция коклюша с вирусными и бактериальными этиопатогенами.

Сочетанная инфекция у детей выявлена у 181 ребенка (35,6±4,5%) (табл. 4). Среди вирусных инфекций 60,8±44% составила риновирусная инфекция. Большую роль у детей школьного возраста, подростков в 2023 г. играет респираторная микоплазменная инфекция (33,3±4,3%), что и определило частоту пневмоний в этой возрастной группе. У взрослых пациентов сочетанное течение коклюша с острыми инфекционными заболеваниями имело место в 39,5±5,4% случаев (табл. 5).

Заключение

В 2023 г. возросла актуальность проблемы коклюша в связи с подъемом заболеваемости и увеличением количества выявленных случаев вследствие интенсивного внедрения ПЦР-диагностики в различных регионах РФ. Это привело к увеличению числа госпитализированных больных с диагнозом «Коклюш» всех возрастных групп детей и взрослых, особенно детей первых месяцев жизни. Подробное изучение различных форм тяжести показало превалирование среднетяжелых форм клинического течения и не выявило нарастания тяжелых форм. У 30,8% детей клиника коклюша сопровождалась развитием осложнений. В 2023 г. регистрируется нарастание микст-инфекций, среди которых доминирует сочетание коклюша и риновирусной инфекции, коклюша и респираторной микоплазменной инфекции. Вместе с тем, остаются нерешенные вопросы вакцинопрофилактики коклюша и внедрения в врачебную практику методов терапии, обладающих специфическим действием на коклюшный токсин, которые наиболее эффективны в профилактике тяжелых проявлений, таких как апноэ и энцефалопатии [16].

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 365 с.
2. Петрова, М.С. Коклюш у детей раннего возраста / М.С. Петрова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — № 6. — С. 19–24. DOI: 10.17816/EID40704
3. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / И.В. Бабаченко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96

Таблица 4

Сочетанная инфекция у больных коклюшем детей

Вид сочетанной инфекции у больных коклюшем детей	Количество пациентов (абс./%±m)
ОРВИ	120 / 66,3±3,5%
ОРВИ (подтвержденное)	101 / 84,2±3,3%
ОРВИ (неуточненное)	19 / 15,8±3,3%
Грипп	8 / 6,7±2,3%
Парагрипп	4 / 3,3±1,6%
РС-вирусная инфекция	3 / 2,5±1,7%
Риновирусная инфекция	73 / 60,8±4,4%
Аденовирусная инфекция	8 / 6,7±2,3%
Бокавирусная инфекция	5 / 4,2±1,8%
Сезонная короновиральная инфекция	8 / 6,7±2,3%
Респираторный микоплазмоз	40 / 33,3±4,3%
Респираторный хламидиоз	3 / 2,5±1,7%
Цитомегаловирусная инфекция	7 / 5,8±2,1%
ВЭБ-инфекция	1 / 0,8±0,6%
Кишечная инфекция	2 / 1,7±1,2%
Всего сочетанная инфекция	181 / 35,6±2,1%

ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр.

Таблица 5

Сочетанная инфекция у больных коклюшем взрослых пациентов

Вид сочетанной инфекции у больных коклюшем детей	Количество пациентов (абс / % ±m)
ОРВИ	27 / 84,4±5,2%
ОРВИ (неуточненное)	17 / 53,1±8,8%
Парагрипп	2 / 6,3±4,3%
Риновирусная инфекция	8 / 25,0±7,6%
Респираторный микоплазмоз	4 / 12,5±5,8%
ВЭБ-инфекция	1 / 3,1±3,1%
Всего сочетанная инфекция	32 / 39,5±5,5%

4. Краснов, В.В. Коклюш у детей первого года жизни / И.И. Краснов [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — Т. 1, № 1. — С. 12–17. — DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17

5. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. // Clin Infect Dis. 2008 Aug;47(3):328-38. DOI:10.1086/589753.

6. Нестерова, Ю.В. Клинико-диагностическое значение генетических маркеров *Bordetella pertussis* у контактных лиц в семейных очагах / Ю.В. Нестерова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 17–24. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-17-24

7. Philipson K, Goodyear-Smith F, Grant CC, et al. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. Br J Gen Pract. 2013 Aug;63(613):e573-9. DOI: 10.3399/bjgp13X670705.

8. Пименова, А.С. Эффективность применения молекулярно-генетической диагностики при обследовании очагов коклюшной инфекции / А.С. Пименова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 162–170. — DOI:10.15789/2220-7619-2017-2-162-170

9. Борисова, А.Б. Выявление ко-инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* и *Bordetella bronchiseptica* / А.Б. Борисова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2024. — № 2. — С. 71–81. — DOI: 10.51620/3034-1981-2024-29-2-76-81

10. Бабаченко, И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп / И.В. Бабаченко [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 6. — С. 98–104. — DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104

11. Попова, О.П. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста / О.П. Попова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — Т. 64, № 4. — С. 70–75. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75

12. Попова, О.П. Клинические особенности коклюша у взрослых / О.П. Попова [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86, № 11. — С. 78–81.

13. Петрова, М.С. Особенности клиники и диагностики коклюша у взрослых / М.С. Петрова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 104–110. — DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-104-110

14. Грачева, Н.М. Коклюш (клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации / Н.М. Грачева [и др.]. — М: Департамент здравоохранения города Москвы. — 2016. — 24 с.

15. Грачева, Н.М. Коклюш (клиника, диагностика, лечение) / Н.М. Грачева [и др.] // Поликлиника. Инфекционные болезни органов дыхания. — 2016. — № 3. — С.13–25.

16. Петрова, М.С. Гидрокортизон в практике лечения тяжелых форм коклюша (от прошлого к настоящему) М.С. Петрова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2024. — Т. 19, № 2. — С. 87–91. — DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-87-91.

References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 365 с. (in Russian).

2. Petrova, M.S. Koklyush u detej rannego vozrasta / M.S. Petrova [i dr.] // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2012. — № 6. — S. 19 — 24. DOI: 10.17816/EID40704 (in Russian).

3. Babachenko, I.V. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty koklyusha u detej v usloviyah massovoj vakcinoprofilaktiki / I.V. Babachenko [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2019. — Т. 11, № 2. — S. 88 — 96. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96 (in Russian).

4. Krasnov, V.V. Koklyush u detej pervogo goda zhizni / I.I. Krasnov [i dr.] // Detskie infekcii. — 2018. — Т. 1, № 1. — S. 12 — 17. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17 (in Russian).

5. Paddock C.D., Sanden G.N., Cherry J.D., et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. // Clin Infect Dis. 2008 Aug;47(3):328-38. DOI:10.1086/589753.

6. Nesterova, Yu.V. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie geneticheskikh markerov Bordetella pertussis u kontaktnykh lic v semejnykh ochagah / Yu.V. Nesterova [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2019. — Т. 11, № 1. — S. 17 — 24. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-17-24 (in Russian).

7. Philipson K., Goodyear-Smith F., Grant C.C., et al. When is acute persistent cough in school-age children and adults

whooping cough? A prospective case series study. Br J Gen Pract. 2013 Aug;63(613):e573-9. DOI:10.3399/bjgp13X670705.

8. Pimenova, A.S. Effektivnost' primeneniya molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki pri obsledovanii ochagov koklyushnoj infekcii / A.S. Pimenova [i dr.] // Infekciya i immunitet. — 2017. — Т. 7, № 2. — S. 162 — 170. DOI:10.15789/2220-7619-2017-2-162-170 (in Russian).

9. Borisova, A.B. Vyyavlenie ko-infekcii, vyzvannoj Bordetella pertussis i Bordetella bronchiseptica / A.B. Borisova [i dr.] // Epidemiologiya i infekcionnye. — 2024. — № 2. — S. 71 — 81. DOI: 10.51620/3034-1981-2024-29-2-76-81 (in Russian).

10. Babachenko, I.V. Kliniko-laboratornye osobennosti koklyusha u detej raznykh vozrastnykh grupp / I.V. Babachenko [i dr.] // Pediatriya im. G.N. Speranskogo. — 2020. — Т. 99, № 6. — S. 98 — 104. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104 (in Russian).

11. Popova, O.P. Kliniko–diagnosticheskie osobennosti koklyusha u detej starshego vozrasta / O.P. Popova [i dr.] // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. — 2019. — Т. 64, № 4. — S. 70 — 75. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75 (in Russian).

12. Popova, O.P. Klinicheskie osobennosti koklyusha u vzroslykh / O.P. Popova [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. — 2014. — Т. 86, № 11. — S. 78 — 81. (in Russian).

13. Petrova, M.S. Osobennosti kliniki i diagnostiki koklyusha u vzroslykh / M.S. Petrova [i dr.] // Infekcionnye bolezni. — 2020. — Т. 18, № 3. — S. 104 — 110. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-104-110 (in Russian).

14. Gracheva, N.M. Koklyush (klinika, diagnostika, lechenie): Metodicheskie rekomendacii / N.M. Gracheva [i dr.] /M: Departament zdrazvoohraneniya goroda Moskvyy. — 2016. — 24 s. (in Russian).

15. Gracheva, N.M. Koklyush (klinika, diagnostika, lechenie) / N.M. Gracheva [i dr.] // Poliklinika. Infekcionnye bolezni organov dyhaniya. — 2016. — № 3. — S.13-25. (in Russian)

16. Petrova, M.S. Hidrokortizon v praktike lecheniya tyazhelykh form koklyusha (ot proshlogo k nastoyashchemu) M.S. Petrova [i dr.] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. — 2024. — tom 19, № 2. — S. 87-91. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-87-91 (in Russian).

Авторский коллектив:

Петрова Марина Семеновна — ведущий научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(495)459-18-16, e-mail: gabrich@mail.ru

Тюрин Игорь Николаевич — главный врач Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(499) 190-01-01, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Борисова Анастасия Борисовна — научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

Борисова Ольга Юрьевна — руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н., профессор; тел.: 8(499) 747-64-84, e-mail: olgaborisova@mail.ru

Леонтьева Нина Ивановна — руководитель клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н.; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: leonteva-nina@yandex.ru

Антипята Наталья Александровна — заместитель главного врача по медицинской части инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(499)190-01-01, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Самков Алексей Александрович — заместитель главного врача по медицинской части, исполняющий обязанности заведующего филиалом инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(499)190-01-01, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru



ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Е.В. Баракина, Д.О. Иванов, В.А. Резник, М.В. Редькина, В.Н. Тимченко, Т.М. Чернова, В.Ф. Суховецкая, Т.А. Каплина, О.В. Булина
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Difficulties in diagnosing infectious diseases in children in outpatient settings

E.V. Barakina, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, M.V. Red'kina, V.N. Timchenko, T.M. Chernova, V.F. Suhoveckaja, T.A. Kaplina, O.V. Bulina
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инфекционные болезни занимают ведущее место в патологии детей и подростков, составляя 70–80 % в структуре заболеваемости и причин смертности. Недооценка врачами-педиатрами клинических проявлений инфекционных болезней является причиной того, что данная патология вовремя не диагностируется, что приводит к неадекватной терапии, утяжелению течения и хронизации процесса.

Цель: оценить характер патологии и причины направления детей участковыми врачами-педиатрами на консультацию к врачу-инфекционисту консультативно-диагностического центра.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ медицинской документации 532 детей в возрасте 0–17 лет, обратившихся за специализированной медицинской помощью к врачу-инфекционисту консультативно-диагностического центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2021–2023 гг.

Результаты: установлены наиболее частые диагнозы направления к врачу-инфекционисту: «Часто болеющий ребенок» (31,0 %), «Длительный кашель» (20,7 %), «Стрептококковая инфекция» (15,6 %), «Инфекционный мононуклеоз» (13,7 %), «Сальмонеллез, длительное бактериовыделение сальмонелл» (10,2 %), «Врожденная герпес-вирусная инфекция» (8,8 %). Выявлены непосредственные причины обращения за специализированной медицинской помощью: недостаточный клинический эффект от проводимой терапии в амбулаторных условиях (36,3 %); отсутствие эрадикации инфекционного патогена из организма ребенка (25,8 %), необходимость проведения углубленного лабораторного и инструментального обследования (24,2 %), желание родителей получить специализированную медицинскую помощь в учреждении экспертного уровня (13,7 %).

Заключение: в амбулаторно-поликлинических условиях у врачей-педиатров имеются трудности при постановке диагноза пациентам с инфекционной патологией, что обусловлено недостаточной настороженностью к различным детским инфекциям, отсутствием возможности углубленного лабораторного и инструментального обследования. Кроме того, для постановки

Abstract

Infectious diseases occupy a leading place in the pathology of children and adolescents, accounting for 70–80 % of the structure of morbidity and causes of mortality. Underestimation of clinical manifestations of infectious diseases by pediatricians is the reason that this pathology is not diagnosed in time, which leads to inadequate therapy, worsening of the course and chronicity of the process.

Purpose of the study. Assess the nature of the pathology and the reasons for referring children by district pediatricians for consultation with an infectious disease specialist at the consultative and diagnostic center (CDC).

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 532 children aged 0–17 years who sought specialized medical care from an infectious disease specialist at the Clinical Diagnostic Center of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021–2023 was conducted.

Results and discussions. The most frequent diagnoses for referral to an infectious disease specialist were: «frequently ill child» (31.0 %), «prolonged cough» (20.7 %), «streptococcal infection» (15.6 %), «infectious mononucleosis» (13.7 %), «salmonellosis, prolonged excretion of salmonella» (10.2 %), «congenital herpesvirus infection» (8.8 %). The immediate reasons for seeking specialized medical care were identified: insufficient clinical effect from the therapy performed in outpatient settings (36.3 %); lack of eradication of the infectious pathogen from the child's body (25.8 %); the need for in-depth laboratory and instrumental examination (24.2 %), the desire of parents to receive specialized medical care in an expert-level institution (13.7 %).

Conclusion. In outpatient settings, pediatricians have difficulties in diagnosing patients with infectious pathology, which is due to insufficient alertness to various childhood infections and the lack of opportunity for in-depth laboratory and instrumental examination.

In addition, to establish a final diagnosis, a multidisciplinary approach is often required with the participation of doctors of various specialties (otolaryngologist, allergist, neurologist, audiologist, etc.).

заключительного диагноза нередко требуется мультидисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей (оториноларинголог, аллерголог, невролог, сурдолог и др.).

Ключевые слова: трудности диагностики, инфекционные болезни, часто болеющий ребенок.

Введение

Инфекционные болезни занимают ведущее место в патологии детей и подростков, составляя около 75–80% всех случаев заболеваний. В структуре детской смертности инфекционные причины регистрируются в 80% случаев. За последние 5 лет в 2,5 раза увеличилось число детей в возрасте до 1 года, умерших от генерализованных форм инфекций, в том числе вирусной этиологии (62%), большинство из которых не распознаются прижизненно [1].

Недооценка участковыми врачами-педиатрами клинических проявлений инфекционных болезней является причиной того, что данная патология не диагностируется или регистрируется как «соматическая» (пневмония, бронхит, артрит и пр.). Это приводит к неадекватной терапии, утяжелению течения и хронизации процесса. [2]

Цель исследования — оценить характер патологии и причины направления детей участковыми врачами-педиатрами на консультацию к врачу-инфекционисту консультативно-диагностического центра (КДЦ) с целью совершенствования оказания медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей в возрасте 0–17 лет, об-

Key words: difficulties of diagnostics, infectious diseases, frequently ill child.

ратившихся за консультацией к врачу-инфекционисту в КДЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2021–2023 гг.

Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах (n) с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) по Клопперу – Пирсону. Различия между группами проводились с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2) и считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

КДЦ является структурным подразделением Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, обеспечивает высококвалифицированную консультативно-диагностическую медицинскую помощь детям из Санкт-Петербурга и других регионов России [3].

В КДЦ оказывается консультативная помощь детям по 28 специальностям, в том числе по инфекционным болезням.

В 2021–2023 гг. проконсультировано 532 ребенка. Среди наиболее частых диагнозов направления: «Часто болеющий ребенок», «Длительный кашель», «Стрептококковая инфекция (повышение антистрептолизина-О, повторные высевы *Str. pyogenes*)» и др. (табл. 1).

Таблица 1

Диагнозы направления участковых врачей-педиатров к врачу-инфекционисту КДЦ, чел. (%)

Диагноз	2021 г.	2022 г.	2023 г.	Всего
Часто болеющий ребенок	42 чел. (26,3%) (ДИ = 19,6 – 33,8%)	56 чел. (34,1%) (ДИ = 26,9 – 41,9%)	67 чел. (32,2%) (ДИ = 25,9 – 39,0%)	165 чел. (31,0%) (ДИ = 27,1 – 35,1%)
Длительный кашель	27 чел. (16,9%) (ДИ = 11,4 – 23,6%)	35 чел. (21,3%) (ДИ = 15,3 – 28,4%)	48 чел. (23,0%) (ДИ = 17,5 – 29,4%)	110 чел. (20,7%) (ДИ = 17,3 – 24,4%)
Стрептококковая инфекция (повышение антистрептолизина-О, повторный высеv <i>Str. pyogenes</i>)	32 чел. (20,0%) (ДИ = 14,1 – 27,0%)	24 чел. (14,6%) (ДИ = 9,6 – 21,0%)	27 чел. (13,1%) (ДИ = 8,7 – 18,3%)	83 чел. (15,6%) (ДИ = 12,6 – 19,0%)
Инфекционный мононуклеоз, диспансерное наблюдение	34 чел. (21,3%) (ДИ = 15,2 – 28,4%)	16 чел. (9,8%) (ДИ = 5,7 – 15,4%)	23 чел. (11,1%) (ДИ = 7,1 – 16,1%)	73 чел. (13,7%) (ДИ = 10,9 – 16,9%)
Сальмонеллез, гастроинтестинальная форма, негладкое течение (длительное бактериовыделение <i>Salmonella</i>)	12 чел. (7,5%) (ДИ = 3,9 – 12,7%)	18 чел. (11,1%) (ДИ = 6,6 – 16,8%)	24 чел. (11,5%) (ДИ = 7,5 – 16,7%)	54 чел. (10,2%) (ДИ = 7,7 – 13,0%)

Окончание таблицы 1

Диагноз	2021 г.	2022 г.	2023 г.	Всего
Врожденная герпес-вирусная инфекция?	13 чел. (8,0%) (ДИ=4,4–13,5%)	15 чел. (9,1%) (ДИ=5,2–14,6%)	19 чел. (9,1%) (ДИ=5,6–13,9%)	47 чел. (8,8%) (ДИ=6,6–11,6%)
Всего	160 чел. (100%)	164 чел. (100%)	208 чел. (100%)	532 чел. (100%)

Как видно из таблицы 1, около трети пациентов – 165 чел. (31,0%) направлены с диагнозом «Часто болеющий ребенок» количество таких детей возрастает – с 26,3% в 2021 г. до 32,2% в 2023 г. ($\chi^2 = 17,82$, $p = 0,05$).

В группу часто болеющие дети включают пациентов с повторными эпизодами острых респираторных инфекций более 8 раз в год [4]. Наиболее высокая заболеваемость респираторными инфекциями отмечается у детей дошкольного и младшего школьного возраста, пик заболеваемости приходится на первые годы посещения детских образовательных учреждений. [5]. Частые респираторные инфекции могут приводить к формированию хронического тонзиллита, который носит рецидивирующий характер и обостряется практически при каждом респираторном заболевании [6]. Детей с частыми эпизодами респираторных инфекций принято выделять в особую группу диспансерного наблюдения и рассматривать их как угрожаемых по формированию рецидивирующих и хронических форм бронхолегочных заболеваний [7].

При сборе анамнеза у 165 человек (100%) выявлено, что количество эпизодов респираторных инфекций составляло от 5 до 9 случаев в год и регистрировалось у детей дошкольного возраста, что обусловлено началом посещения детских образовательных организаций. При этом количество курсов антибактериальной терапии достигало 5 в год. При анализе

медицинской документации (форма 112/у), установлено, что во всех случаях ставился диагноз «Острый ринофарингит». При этом лабораторных обследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови и др.) и консультаций специалистов (аллерголог, пульмонолог и др.) не проводилось. Следует отметить, что все пациенты неоднократно консультированы оториноларингологами по месту жительства. При этом патологии со стороны ЛОР-органов, согласно медицинской документации (форма 112/у) выявлено не было. Бактериологическое исследование отделяемого из ротоглотки на флору не проводилось, тем не менее, детям назначались полоскания ротоглотки растворами антисептиков курсами 5 дней.

Однако у 65 человек (39,4%) при фарингоскопии на консультативном приеме выявлены клинические признаки хронического тонзиллита: казеозно-гнойные пробки в лакунах небных миндалин, рубцовые спайки между миндалинами и небными дужками, гиперемия краев небно-язычных (передних) дужек, отечность передних и задних дужек.

По результатам бактериологического исследования в ротоглотке у 59 обследованных (90,8%) были обнаружены: патогенные стрептококки (стрептококк группы А (СГА), пневмококк), а также условно-патогенная флора (золотистый стафилококк, гемофильная палочка типа В, грибы рода *Candida*) в патогенных значениях (табл. 2).

Таблица 2

Результаты микробиологического исследования отделяемого из ротоглотки у обследуемых детей (чел./%)

Возбудитель	2021 г.	2022 г.	2023 г.	Всего
Стрептококк группы А	8 чел. (61,5%) (ДИ=31,6–86,1%)	12 чел. (63,2%) (ДИ=38,4–83,7%)	13 чел. (48,2%) (ДИ=28,7–68,1%)	33 чел. (55,9%) (ДИ=42,2–68,8%)
Золотистый стафилококк	2 чел. (15,4%) (ДИ=1,9–45,4%)	2 чел. (10,5%) (ДИ=1,3–33,1%)	5 чел. (18,5%) (ДИ=6,3–38,1%)	9 чел. (15,3%) (ДИ=7,2–27,0%)
Пневмококк	2 чел. (15,4%) (ДИ=1,9–45,4%)	0 чел. (0%)	4 чел. (14,8%) (ДИ=4,2–33,7%)	6 чел. (10,2%) (ДИ=3,8–20,8%)
Грибы рода <i>Candida</i>	0 чел. (0%)	2 чел. (10,5%) (ДИ=1,3–33,1%)	1 чел. (3,7%) (ДИ=0,1–19,0%)	3 чел. (5,1%) (ДИ=1,1–14,1%)
Гемофильная палочка типа В	1 чел. (7,7%) (ДИ=0,2–36,0%)	3 чел. (15,8%) (ДИ=3,4–39,6%)	4 чел. (14,8%) (ДИ=4,2–33,7%)	8 чел. (13,5%) (ДИ=6,0–25,0%)
Всего	13 чел. (100%)	19 чел. (100%)	27 чел. (100%)	59 чел. (100%)

Анализ результатов посевов отделяемого показал, что у большинства детей в ротоглотке обнаруживался СГА (55,9%, $n = 33$ [ДИ = 42,2 – 68,8%]). Всем пациентам назначались антибиотики системного действия (амоксциллин 50 мг/кг 3 раза в сутки; кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза в сутки) курсом 10 дней. В соответствии с клиническими рекомендациями [8] все пациенты с признаками хронического тонзиллита направлялись для дальнейшего лечения и диспансерного наблюдения к врачу-оториноларингологу.

При сборе анамнеза у 35 чел. (21,2%), направленных с диагнозом «Часто болеющий ребенок», выяснено, что пациенты в течение 2–3 недель жалуются на повышение температуры тела до 38,0°C ($n = 35$, 100%), затруднение носового дыхания ($n = 35$, 100%), храп по ночам ($n = 35$, 100%). При объективном осмотре у всех детей обнаружены гипертрофия небных миндалин до 2–3 степени и увеличение периферических лимфоузлов, преимущественно тонзиллярных и заднешейных, до 1,5–2,5 см, в трети случаев ($n = 26$, 74,3%) наблюдалась гепатомегалия до 3,0–3,5 см из-под края реберной дуги, у половины детей ($n = 19$, 54,3%) – спленомегалия до 1,5–2,0 см. При углубленном лабораторном обследовании в крови у всех выявлены маркеры острого инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) (ДНК ВЭБ и IgM к раннему антигену возбудителя), что потребовало назначение противовирусной терапии: инозин пранобекс 50 мг/кг 3 раза в сутки 10 дней, интерферон альфа-2b суппозитории ректальные 150 000 – 500 000 МЕ в зависимости от возраста 5 дней. При диспансерном наблюдении пациентов в течение года, проводимого в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколом лечения) [9], негладкого течения заболевания не наблюдалось.

Таким образом, у часто болеющих детей наиболее ведущими причинами являются: хронический тонзиллит (39,4%), инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии (21,2%), что необходимо учитывать при обследовании таких пациентов в амбулаторных условиях.

В течение анализируемого периода 110 чел. (20,7%) направлены на консультацию к врачу-инфекционисту с жалобами на длительный кашель (более 2–3 недель) (см. табл. 1). Количество таких детей за 3 года увеличилось с 16,9% в 2021 г. до 23,0% в 2023 г. Согласно санитарным правилам [10], ребенок, кашляющий в течение 7 календарных дней и более, должен быть обследован на возбудителей коклюшной инфекции. Однако ни одному пациенту обследование на коклюш по месту жительства не проведено. В то же время при лабораторном обследовании в КДЦ у 15 человек (13,6%) в возрасте старше 10 лет получен положительный

результат ПЦР из ротоглотки на *B. pertussis*, в связи с чем назначена антибактериальная (кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза в сутки 7 дней) и симптоматическая терапия (бутамират в возрастных дозировках).

У 18 человек (16,4%) при выяснении причины кашля выявлены аускультативные изменения в легких: жесткое дыхание, сухие хрипы по всем полям. При лабораторном обследовании обнаружена микоплазменная инфекция – микоплазменный бронхит (в крови обнаружены IgM к *M. pneumoniae*, положительный результат ПЦР мазка из ротоглотки к *M. pneumoniae*), на рентгенограмме органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка. На фоне проводимой антибактериальной (кларитромицин 7,5 мг 2 раза в сутки 7 дней) и патогенетической (бутамират, карбоцистеин в возрастных дозировках) терапии отмечена отчетливая положительная динамика.

У 77 человек (70%) в крови выявлено повышение общего IgE, в связи с чем пациенты направлены к аллергологу с диагнозом «Аллергический трахеобронхит» для дальнейшего углубленного обследования и специфического лечения.

Таким образом, в настоящее время отсутствует настороженность врачей-педиатров в отношении коклюшной инфекции и атипичных возбудителей (хламидийная, микоплазменная инфекция) в амбулаторных условиях. Кроме того, длительно кашляющих детей необходимо направлять на консультацию к врачу-аллергологу-иммунологу для раннего выявления аллергической бронхолегочной патологии.

С диагнозом «Стрептококковая инфекция» (повторные высевы *Str. pyogenes*, повышение антистрептолизина-О в крови) были направлены 83 чел. (15,6%) (см. табл. 1). При сборе анамнеза обнаружено, что у всех пациентов отмечают боли в горле в осенне-зимний период в течение длительного времени (более 2 лет). У 5 человек (6%) в анамнезе отмечалось развитие осложнений в виде паратонзиллярного абсцесса. Всем пациентам назначены антибиотики системного действия (амоксциллин 50 мг/кг 3 раза в сутки, цефуроксим 125–250 мг 2 раза в сутки; цефексим 9 мг/кг 1 раз в сутки, кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза в сутки курсом 10 дней, местная терапия (препараты антисептиков в виде спрея (гексорал 1 впрыск 3 раза в сутки 5 дней) и таблеток (грамидин, гексорал табс детям с 4 лет по 1–2 таблетки 4 раза в сутки 5–6 дней) для рассасывания). При контрольных обследованиях у 23 человек (27,7%) достигнута санация от возбудителя. Дети с повторными высевами *Str. pyogenes* ($n = 60$; 72,3%), согласно клиническим рекомендациям [8], направлялись к врачу-оториноларингологу с диагнозом «Хронический тонзиллит» для проведения промывания лакун

небных миндалин растворами антисептиков. При исследовании функции небных миндалин у 21 человека (25,3%) отмечено наличие декомпенсированной формы хронического тонзиллита, что потребовало проведения тонзиллэктомии.

Ввиду отсутствия врача-инфекциониста в поликлинике по месту жительства 73 человек (13,7%) направлены в КДЦ для диспансерного наблюдения после перенесенного инфекционного мононуклеоза. Все пациенты осматривались каждые 3 мес. в течение года, с проведением обязательного лабораторного (клинический анализ крови, биохимические исследования (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции), форма 50 и т.д.), инструментального (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфатических узлов) обследований и консультации врачей-специалистов (оториноларинголог и др.). За время диспансерного наблюдения отмечена положительная динамика: сокращение гепато- и спленомегалии, уменьшение размеров лимфатических узлов. Период наблюдения протекал гладко, осложнения у пациентов не регистрировались.

За период наблюдения пролечено 54 человека (10,2%) с повторным выделением сальмонелл из кала. Количество таких пациентов возрастает — с 7,5% в 2021 г. до 10,2% в 2023 г. (см. табл. 1). Все пациентам назначались: сальмонеллезный бактериофаг внутрь по 5–25 мл 3 раза в сутки в зависимости от возраста 7 дней, внутрь КИП по 1–2 дозы 2 раза в сутки 5 дней, детям с 3 лет ликолипид 1 мг 1 раз в сутки 10 дней, сорбенты (смекта, неосмектин 1–2 порошка 2 раза в сутки 3–5 дней), препараты, нормализующие микрофлору кишечника (линекс, аципол, энтерол, курсами 2–3 недели). У 46 человек (85,2%) после одного курса терапии в анализе кала сальмонеллы не обнаружены. 7 людям (13,0%) потребовалось назначение 2 курсов ликолипида для санации от возбудителя, 1 человеку (1,8%) — 3 курсов [11].

47 детей (8,8%) в возрасте от 3 до 6 мес. направлены к инфекционисту с диагнозом «Врожденная герпес-вирусная инфекция?» (см. табл. 1). Причинами консультации явились отклонения в клиническом анализе крови, проведенном при плановом осмотре в возрасте 2 мес. (нейтропения (менее 800 кл/мл), лейкоцитоз до $15–20 \times 10^9$ /л, ускоренная СОЭ до 20 мм/ч и более). В динамике количество таких пациентов возросло с 8,1% в 2021 г. до 9,1% в 2023 г. При сборе анамнеза выяснилось, что все дети имели отягощенный акушерский анамнез (аборт, токсокозы, угроза прерывания беременности, преждевременные роды на 32–36-й неделе), в настоящее время состоят на учете у невролога с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия». При углубленном исследовании крови, мочи, слюны методом ПЦР обнаружена ДНК цитомега-

ловируса, в крови обнаружены положительные антитела IgM и низкоавидные IgG к цитомегаловирусу. Учитывая, что недиагностированная ЦМВИ в раннем возрасте, особенно субклиническая форма, в дальнейшем может привести к неблагоприятным последствиям (нейросенсорная тугоухость, зрительные расстройства, неврологические и когнитивные нарушения) [12, 13], пациентам рекомендуется проводить противовирусную терапию [14]. Всем детям назначался интерферон альфа-2b (суппозитории ректальные 150 000 МЕ 2 раза в сутки 5 дней, всего 3 курса с интервалом 5 дней). При контрольных исследованиях после лечения ДНК цитомегаловируса в крови, моче, слюне не обнаруживалась, отмечалась нормализация показателей в клиническом анализе крови. При изучении катамнеза детей в течение 1 года неблагоприятного исхода не отмечалось. Все дети осмотрены врачом сурдологом — патологии слухового нерва не выявлено.

Заключение

В настоящее время отмечается возрастание роли инфекционных агентов в патологии детей и подростков.

Участковые врачи-педиатры наиболее часто направляют на консультацию к врачу-инфекционисту КДЦ детей с диагнозами: «Часто болеющий ребенок» (31,0%); «Длительный кашель» (20,7%); «Стрептококковая инфекция» (15,6%); «Инфекционный мононуклеоз» (13,7%); «Сальмонеллез, длительное бактериовыделение сальмонеллы» (10,2%); «Врожденная герпес-вирусная инфекция» (8,8%). При этом непосредственными причинами обращения за специализированной медицинской помощью являются: недостаточный клинический эффект от проводимой терапии в амбулаторных условиях (36,3%); отсутствие эрадикации инфекционного патогена из организма ребенка (25,8%); необходимость проведения углубленного лабораторного и инструментального обследования (24,2%); желание родителей получить специализированную медицинскую помощь в учреждении экспертного уровня (13,7%).

В амбулаторно-поликлинических условиях имеются трудности при постановке диагноза пациентам с инфекционной патологией, что обусловлено в том числе недостаточной настороженностью врачей-педиатров к различным инфекционным болезням. Кроме того, для постановки заключительного диагноза требуется мультидисциплинарный подход с участием врачей различных специальностей (оториноларинголог, аллерголог, невролог, сурдолог и др.).

Актуальной задачей является совершенствование непрерывного медицинского образования медицинскими работниками первичного звена здра-

вохранения по различным вопросам диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей.

Литература

1. Эсауленко Е.В. Возрастающая роль инфекционных болезней в современном мире и значимость непрерывного медицинского образования специалистов для успешной борьбы с ними. Вестник Новгородского государственного университета. 2020 г. № 3(119). С. 4–9.
2. Мазанкова Л.Н. Инфекционные болезни у детей: актуальность и междисциплинарные аспекты подготовки педиатров в системе последипломного образования врачей. / Л.Н. Мазанкова, С.Г.Госбунов. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – 1. – С. 4-7.
3. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет: страницы истории / Д.О. Иванов, Г.Л. Микиртычан, Ю.С. Александрович [и др.], ред. Д.О. Иванов. – СПб.: СПбГПМУ, 2020. – 608 с.
4. Романцов М.Г. Синдром «часто болеющий ребенок». / М.Г. Романцов, И.Ю. Мельникова, И.В. Сарвилина // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № (9–10). – С. 8–16.
5. Аvezova Г.С. Часто болеющие дети: распространённость и факторы риска / Г.С. Аvezova, С.М. Косимова // European research. – 2017. – С. 79–80.
6. Морозов С.А. Часто болеющие дети. Современный взгляд педиатра. / С.А. Морозов // РМЖ. Медицинское обозрение – 2019. – №8. – С. 7–9.
7. Житникова Л.М. Применение витаминного антиоксидантного комплекса у часто болеющих детей и детей с атопией. / Л.М. Житникова // Инфекционные болезни – 2011. – №9(4). С. 70–74.
8. Хронический тонзиллит. Федеральные клинические рекомендации, 2021 г. С. 48. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend.
9. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным инфекционным мононуклеозом. 2013 г. С. 70. <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf6>.
10. Санитарные правила и нормы 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». XXXVII. Профилактика коклюша. <https://docs.cntd.ru/document/573660140>.
11. Клинические рекомендации Сальмонеллез у детей. 2021 год. С. 44. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
12. Карпова А.А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика / А.А. Кар-

пова, М.В. Нароган, Н.Ю. Карпов // Рос вестн перинатол и педиатр. – 2017. – Т. 62. – №1. С. 10–18.

13. Хижак Я.Р. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы / Я.Р. Хижак, Е.А. Саркисян, А.А. Комарова, В.А. Миронова, И.В. Журавлева, М.А. Саркисян // Детские инфекции – 2024. – Т23 (2). С. 31–38.
14. Чернова Т.М. Возможности терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции у амбулаторных детей / Т.М. Чернова, Е.В. Баракина, Р.З. Заркуа // Медицинский совет. – 2016. – №7. – С. 101–103.

References

1. Jesaulenko E.V. Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2020; № 3(119): 4-9. (in Russian).
2. Mazankova L.N. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2012; 1: 4-7. (in Russian).
3. Saint Petersburg State Pediatric Medical University: Pages of History. / D.O. Ivanov, G.L. Mikirtichan, Ju.S. Aleksandrovich. SPb.: SPbGPMU. 2020. P. 608. (in Russian).
4. Romancov M.G. Antibiotiki i himioterapija. 2012; T. 57, №(9–10); 8–16. (in Russian).
5. Avezova G.S. European research. 2017; 79–80. (in Russian).
6. Morozov S.L. RMZh. Medicinskoe obozrenie. 2019; №8: 7–9. (in Russian).
7. Zhitnikova L.M. Infekcionnye bolezni. 2011; №9 (4):70–74. (in Russian).
8. Hronicheskij tonzillit. Federal'nye klinicheskie rekomendacii, 2021; https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. (in Russian).
9. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi detjam, bol'nym infekcionnym mononukleozom. 2013. 70. <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf6>. (in Russian).
10. Sanitarnye pravila i normy 3.3686-21 «Sanitarno-jepidemiologicheskie trebovanija po profilaktike infekcionnyh boleznej». XXXVII. Profilaktika kokljusha. <https://docs.cntd.ru/document/573660140>. (in Russian).
11. Klinicheskie rekomendacii Sal'monellez u detej. 2021. 44. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. (in Russian).
12. Karpova A.L. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; T.62; №1; 10-18. (in Russian).
13. Hizhak Ja.R. Detskie infekcii. 2024; T23 (2); 31-38. (in Russian).
14. Chernova T.M. Medicinskij sovet. 2016; №7; 101-103. (in Russian).

Авторский коллектив:

Баракина Елена Владимировна – доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; +7-911-900-19-92, e-mail: elenabarakina@mail.ru

Иванов Дмитрий Олегович – заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО, ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, главный внештатный неонатолог МЗ РФ; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: doivanov@yandex.ru

Резник Виталий Анатольевич – главный врач клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; e-mail: klinika.spb@gmail.com

Редькина Мария Васильевна – заведующая консультативно-диагностическим центром, ассистент кафедры педиатрии им. профессора А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)337-03-00, e-mail: kdc-grma@mail.ru

Тимченко Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Чернова Татьяна Маратовна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: t-chernova@mail.ru

Суховецкая Вера Феготовна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: detinfection@mail.ru

Каплина Татьяна Анатольевна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: detinfection@mail.ru

Булина Оксана Владимировна — доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: detinfection@mail.ru



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД НАЧАЛА ПАНДЕМИИ

Ю.А. Ермолаева, В.Э. Юн, Ю.Г. Самойлова, Д.А. Пономарева, О.А. Олейник
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Clinical and-laboratory characteristic of Covid-19 in children during the onset of the pandemic in the Tomsk region
Yu.A. Ermolaeva, V.E. Yun, Yu.G. Samoilova, D.A. Ponomareva, O.A. Oleynik
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Резюме

В мировой практике наблюдается рост числа заболевших новой коронавирусной инфекцией среди детей на фоне массовой вакцинации взрослого населения. Многочисленные сообщения в отечественной и зарубежной литературе позволяют говорить о разнообразных вариантах течения COVID-19 у детей от легких до тяжелых форм.

Цель: изучить клинико-лабораторную характеристику течения новой коронавирусной инфекции в период начала пандемии у детей разных возрастов на территории Томской области.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 284 истории болезни детей, поступивших в Детскую инфекционную больницу им. Г.Е. Сибирцева г. Томска с мая по декабрь 2020 г. с установленным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция». Среди них 149 мальчиков (52,5%), 135 девочек (47,5%).

Результаты: средний возраст детей с COVID-19 – 11,7 [3,42:15,67] лет. Госпитализация в стационар осуществлялась на 4-е [2:8] сутки. Больные предъявляли жалобы на: слабость (61,8%), кашель (50,5%), насморк (46,9%), снижение аппетита (25,1%), anosmia (20,4%), головную боль (15,3%), боль в горле (14,9%), диарею (10,2%). Интоксикационный синдром зафиксирован у 91,9% пациентов. Лихорадка (38,3 °C [37,7:39,0]) продолжалась 3 [2:6] дня. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось у 22 (8,1%) детей. Пневмония зарегистрирована на 6-й [3:9] день у 46 (16,1%) пациентов, объективно синдромом локальных изменений определялся лишь в 6 (2,6%) случаях. Степень тяжести пневмонии у большинства пациентов расценивалась как средняя (93,5%). У 3 детей наблюдалась острая дыхательная недостаточность (4,3%). Вирус выделение продолжалось в среднем 9 [9:11] дней, у 104 (36,5%) пациентов вирус обнаруживался 10 и более дней.

Заключение: новая коронавирусная инфекция у детей протекает преимущественно в легкой форме и проявляется в виде интоксикации и катарального синдрома со стороны верхних дыхательных путей. Отсутствие специфических проявлений при пневмонии у детей подчеркивает необходимость проведения лучевых методов при отсутствии эффекта от проводимой терапии. Длительная персистенция SARS-CoV-2, диагностированная у трети пациентов, указывает на важную эпидемиологическую роль детей в распространении COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, дети, подростки, степень тяжести.

Abstract

In the world practice, there is an increase in the number of cases of new coronaviruses among children against the background of mass vaccination of adults/ Numerous reports in domestic and foreign literature allow to talk about various variants of COVID-19 in children from mild to severe forms. The aim of the study. To study clinical and laboratory characteristic of COVID-19 in children. Patients and methods. The study carried out retrospective analysis of 285 cases of children who received Children's Infectious Hospital. G.E. Sibirtsev» from May to December 2020 with the established diagnosis of «coronavirus infections». Among them, 154 boys (54.0%), 131 girls (46.0%). Results. The average age of children with COVID-19 – 11.7 [3.42:15.67] years. Hospitalization was carried out on 4 days [2:8] day. Patients reported: weakness (61.8%), cough (50.5%), cold (46.9%), decreased appetite (25.1%), anosmia (20.4%), headache (15.3%), sore throat (14.9%), diarrhea (10.2%). Intoxication syndrome was reported in 91.9% of patients. Fever (38.3 [37.7:39.0]) °C continued for 3 [2:6] days. Asymptomatic course of the disease was observed in 22 (8.1%) children. Pneumonia was reported on the 6th [3:9] day in 46 (16.1%) patients, objectively local change syndrome was determined only in 6 (2.6%) cases. The severity of pneumonia was considered to be average in most patients (93.5%). 3 children had acute respiratory failure (4.3%). Virus exposure lasted an average of 9 [9:11] days, with 104 (36.5%) patients having the virus for 10 or more days.

Conclusion. Thus, COVID-19 in children are mostly mild and manifest as intoxication and cataract syndrome from the upper respiratory tract. The lack of specific manifestations in children with pneumonia emphasizes the need for radiation therapy when there is no effect from the treatment. The long-term persistence of SARS-CoV-2, diagnosed in one third of patients, indicates an important epidemiological role of children in the spread of COVID-19.

Key words: coronavirus infections, children, adolescents, severity.

Введение

С момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции возбудитель COVID-19 зарегистрирован в 212 странах мира, на конец 2024 г. официально подтверждено более 600 млн заразившихся, умерших и выздоровевших людей по всему миру, летальность составила в среднем 1% от всех заболевших [1]. Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекцией имеет волнообразный характер, каждый подъем которой отличается интенсивностью эпидемического процесса, показателями заболеваемости, госпитализации, смертности населения и определяется генетическим вариантом SARS-CoV-2. В период 2020 – 2021 гг. выделяют следующие пики заболеваемости: I волна (весенне-летняя) – с марта 2020 г. по август 2020 г. (6 месяцев), II (осенне-зимняя) – с октября 2020 г. по апрель 2021 г. (8 месяцев), III (весенне-летняя) – с мая по август 2021 г. (4 месяца), IV (осенне-зимняя) – с октября по декабрь 2021 г. (4 месяца) [2]. В России I волна заболеваемости характеризовалась доминированием европейских потомков уханьского штамма (74,4%), II – его дочерними геновариантами (68,5%), III – AY.122 (80,1%), IV – AY.122 (84,7%) и V – омикрон (76,7%) [2-4].

Превалирующее распространение того или иного геноварианта вируса SARS-CoV-2 определяло степень контагиозности, возрастную группу и клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции. В октябре 2021 г. в Англии у детей 7–11 лет чаще подтверждался диагноз новой коронавирусной инфекции (6,8% от общего населения, общая доля заболевших 13,5%) [5]. С переходом на очное образование стали известны массовые вспышки в школах, например, в Израиле – в мае 2020 г. [6], Англии – в июне – июле 2020 г. [7]. В годовом отчете Роспотребнадзора заболеваемость среди детей в России за 2020 г. варьировала в пределах 8%, за 2021 г. удельный вес возрастной группы 0–17 лет составил 9,5% [8,9]. По Томской области данный показатель превышал среднее значение по стране: 10,4% в 2020 г. и 12,6% за 2021 г. [10,11].

По данным Ping-Ing Lee et al. (2020 г.), новая коронавирусная инфекция среди детей и подростков в Китае протекала преимущественно в бессимптомной или легкой форме [12]. Аналогичные результаты были получены в Хорватии, Великобритании [7], Канаде [13].

Однако в литературе описаны и случаи тяжелого течения у детей. Мультисистемный воспалительный синдром является одним из грозных вариантов течения коронавирусной инфекции [13, 14]. Имеются данные о миокардитах, острой почечной недостаточности у пациентов с COVID-19 младше 18 лет [15, 16].

Вопросы, касающиеся особенностей клинического течения новой коронавирусной инфекции и лабораторных показателей в возрастном аспекте, не нашли единого решения среди ученых, однако исследования показывают, что именно появление дельта-ассоциированного варианта COVID-19 обусловили высокую скорость распространения инфекции, более длительную продолжительность вирусывыделения и рост неблагоприятных исходов заболевания [2, 3, 4, 17].

Поводом к проведению данного исследования послужил существующий дефицит данных о клинико-лабораторных особенностях проявлений новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста.

Цель исследования – изучить клинико-лабораторную характеристику течения новой коронавирусной инфекции в период начала пандемии у детей разных возрастов на территории Томской области.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования был проведен анализ 318 историй болезней пациентов, поступивших в Детскую инфекционную больницу им. Г.Е. Сибирцева г. Томска с мая по декабрь 2020 г. и с июля по сентябрь 2021 г. с установленным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция» в периоды максимального подъема заболеваемости COVID-19 как на территории РФ, так и в Томской области. Госпитализации подлежали пациенты со средней и тяжелой степенью тяжести, а также дети с легким и бессимптомным течением по причине эпидемической напряженности в раннем периоде пандемии. Новорожденные, включенные в исследование, дополнительно обследовались на предмет наличия внутриутробных инфекций, не связанных с SARS-CoV-2. Пациенты с лабораторными признаками поражения печени обследованы на вирусные инфекции, вызывающие гепатит. В ходе анализа 43 истории болезни не вошли в выборку по причине наличия у пациентов микст-инфекции и отсутствия лабораторного подтверждения новой коронавирусной инфекции в стационаре. Анализируемые параметры: возраст, пол, эпидемиологический и социальный анамнез, жалобы, данные лабораторных и инструментальных исследований, время взятия мазка от начала заболевания, кратность взятия мазков, продолжительность выделения вируса, продолжительность госпитализации.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) по Клопперу – Пирсону. Различия между группами оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для проведения корреляционного анализа был ис-

пользован коэффициент Спирмена. Результаты количественных признаков представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – нижний и верхний квартили соответственно. Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica 12. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика выборки представлена в таблице 1. В исследовании проанализировано 284 истории болезней пациентов от 0 до 18 лет, из них 149 мальчиков (52,5%), 135 девочек (47,5%). Средний возраст госпитализированных составил 11,7 [3,42;15,67] лет. В среднем за медицинской помощью обращались на 2-й [1:3] день заболевания. При отсутствии положительной динамики на амбулаторном этапе пациенты были госпитализированы в инфекционный стационар по скорой медицинской помощи (90,7%) на 4-е [2:8] сутки.

Наиболее часто встречающиеся жалобы у детей и подростков: слабость/вялость (61,8%), кашель 139 (50,5%) с 1-го [1:2] дня, насморк (46,9%), снижение аппетита (25,1%), anosmia 20,4% со 2-го [1:5] дня заболевания, головная боль (15,3%), боль в горле (14,9%), диарея (10,2%). Реже наблюдались такие симптомы, как дискомфорт в грудной клетке, агевзия, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, беспокойство и сыпь. Общеинфекционный синдром зафиксирован у 91,9% пациентов. Температура в среднем составила 38,3°C [37,7°C:39°C],

лихорадка продолжалась 3 [2:6] дня. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось у 22 (8,1%) детей.

Поражение верхних дыхательных путей проявлялось в виде фарингита (48,4%) и ринофарингита (39,6%). Пневмония была зарегистрирована у 46% поступивших пациентов, диагноз был поставлен на основании рентгенографии органов грудной клетки и МСКТ легких на 6-й [3:9] день болезни, при этом синдром локальных изменений при объективном осмотре был зарегистрирован лишь в 6 (2,6%) случаях. Степень тяжести пневмонии у большинства пациентов расценивалась как средняя (93,5%). Сатурация составляла 99% [98%:99%]. Только у 3 (4,3%) пациентов новая коронавирусная инфекция протекала тяжело за счет наличия дыхательной недостаточности.

На 9-е сутки у большинства пациентов результаты контрольных мазков на SARS-CoV-2 были отрицательными. Однако у 69 (24,3%) пациентов необходимо было проводить дополнительный анализ в связи с повторным получением положительного результата исследования на SARS-CoV-2. Так, у 4 (1,7%) пациентов вирус обнаруживался 20 и более дней, а максимальное вирусовыделение (42 дня) зафиксировано у девушки-подростка 16 лет с поражением верхних дыхательных путей и длительно сохраняющимся субфебрилитетом.

Средняя продолжительность госпитализации составила 10 [7:12] дней. Наиболее длительно на стационарном лечении находилась пациентка, у которой отрицательные результаты на SARS-

Таблица 1

Общая характеристика выборки

Параметр, единицы измерения		Значение
Возраст, лет		11,7 [3,42;15,67]
Пол	Мужской, абс. число (%)	149 (52,5%)
	Женский, абс. число (%)	135 (47,5%)
День взятия мазка, день болезни		3[1:5]
Кратность взятия мазка, абс. число		2[2:3]
Продолжительность вирусовыделения, дней		9 [9:11]
Срок обращения за медицинской помощью, день болезни		2 [1:3]
Срок поступления в стационар от начала заболевания, день болезни		4 [2:8]
Длительность госпитализации, дни		10 [7:12]
Степень тяжести	Бессимптомное течение, абс. число (%)	2 (0,7)
	Легкая степень тяжести, абс. число (%)	92 (32,4)
	Средняя степень тяжести, абс. число (%)	187 (65,8)
	Тяжелая степень тяжести, абс. число (%)	3 (1,1)
Исход	Выздоровление, абс. число (%)	239 (84,2)
	Выписаны с улучшением, абс. число (%)	45 (15,8)
	Летальный исход, абс. число (%)	0 (0)

СоV-2 были получены только к 42-му дню от начала заболевания. По результатам лечения 239 (84,2%) пациентов выписались с выздоровлением, 45 (15,8%) переведены на амбулаторный этап в связи с положительной динамикой на фоне лечения. Летальных исходов не зафиксировано.

Возрастные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей

Для изучения особенностей течения новой коронавирусной инфекции в различные возрастные периоды дети были разделены на 5 групп в зависимости от возраста: 1-я группа – с 1 месяца до 1 года, 2-я группа – с 1 года до 5 лет, 3-я группа – с 5 до 12 лет, 4-я группа – с 12 до 18 лет (табл. 2). В 5-ю группу были включены новорожденные. В нашем исследовании зарегистрированы 9 случаев новой коронавирусной инфекции у детей до 1 месяца, из них 2 мальчика и 7 девочек. Клиническая картина сопровождалась повышением температуры у 6 детей (38,0°C [37,6°C:38,5°C]), а также единичными жалобами на насморк, кашель, беспокойство и желтуху, связанную с физиологической гипербилирубинемией у ребенка 4 дней. Инфицирование всех обследованных новорожденных произошло в постнатальном периоде, сроки появления первых симптомов заболевания позволили исключить внутриутробное инфицирование от матери.

Возраст и степень тяжести заболевания

В группе от 1 месяца до 1 года 11 (26,19%) детей госпитализированы с новой коронавирусной инфекцией легкой степени тяжести, 31 (73,8%) ре-

бенок – со средней степенью тяжести. В группе с 1 года до 5 лет на стационарном лечении находились 1 (1,8%) ребенок с бессимптомным течением заболевания, 10 (19,2%) пациентов и 41 (78,9%) пациент с легкой и средней степенями тяжести соответственно. В одной трети случаев (32,7%) пациенты в возрасте с 5 до 12 лет наблюдались с легкой степенью тяжести, 1 (1,8%) – с тяжелой, остальные (36 (65,5%)) – со средней степенью. У 1 ребенка (0,7%) старше 12 лет заболевание протекало бессимптомно, у 51 (36,2%) пациента была легкая степень тяжести, у 86 (61,0%) подростков – средняя, у 3 (2,1%) – тяжелая.

У госпитализированных детей новая коронавирусная инфекция протекала преимущественно в средней степени вне зависимости от возрастной группы. Средняя степень тяжести характеризовалась увеличением длительности лихорадки у детей с 5 до 12 лет и большей вероятностью развития диспепсического синдрома в подростковой группе. В 5,3% случаев в течение заболевания осложнялось присоединением вторичной инфекции, что сопровождалось повышением уровня маркеров воспаления в общеклинических анализах крови.

Клинические особенности

По данным анамнеза подростки старше 12 лет обращались за медицинской помощью позднее, чем дети в возрасте от 5 лет до 12 лет (2 [1:4] против 1 [1:3], $p=0,012$) (табл. 3). Максимальное развитие клинической картины и жалоб зафиксировано у детей в возрасте 12 лет: anosmia (47, $p=0,000$, $\chi^2=36,26$, $df=3$), головная боль (38,

Таблица 2

Общая характеристика групп по возрасту

Параметр	1 группа, n = 39	2 группа, n = 47	3 группа, n = 51	4 группа, n = 138	P
Возраст (лет)	0,5 [0,25;0,75]	2,9 [2,0;3,67]	9,0 [7,2;10,5]	15,8 [14,0;16,9]	0,00
Мужской пол	22 (56,4%)	24 (51,1%)	32 (62,7%)	69 (50,0%)	>0,05
Женский пол	17 (43,6%)	23 (48,9%)	19 (37,3%)	69 (50,0%)	>0,05
Город	22 (64,7%)	27 (71,1%)	33 (75,0%)	99 (78,6%)	
Область	12 (35,3%)	11 (28,9%)	11 (25,0%)	27 (21,4%)	>0,05

Таблица 3

Жалобы в возрастном аспекте

Признак	Всего	1 группа, n = 39	2 группа, n = 47	3 группа, n = 51	4 группа, n = 138	P
Аносмия	56 (20,4%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	8 (15,7%)	47 (34,1%)	$p=0,000$
Агевзия	20 (7,2%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (2,0%)	18 (13,0%)	$p=0,009$
Насморк	129 (46,9%)	20 (51,3%)	17 (36,2%)	19 (37,3%)	73 (52,9%)	
Кашель	139 (50,5%)	20 (51,3%)	19 (40,4%)	22 (43,1%)	78 (56,5%)	
Дискомфорт в грудной клетке	21 (7,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	20 (14,5%)	$p=0,000$
Одышка	16 (5,8%)	2 (5,1%)	2 (4,3%)	0 (0,0%)	12 (8,7%)	>0,05

Признак	Всего	1 группа, n = 39	2 группа, n = 47	3 группа, n = 51	4 группа, n = 138	P
Головная боль	42 (15,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (7,8%)	38 (27,5%)	p=0,000
Слабость/вялость	170 (61,8%)	24 (61,5%)	29 (61,7%)	29 (56,9%)	88 (63,8%)	
Боль в горле	41 (14,9%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	13 (25,5%)	27 (19,6%)	p=0,000
Снижение аппетита	69 (25,1%)	13 (33,3%)	8 (17,0%)	12 (23,5%)	36 (26,1%)	>0,05
Миалгия	4 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	3 (2,2%)	>0,05
Ломота	10 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	9 (6,5%)	>0,05
Сыпь	5 (1,8%)	2 (5,1%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	2 (1,4%)	>0,05
Тошнота	10 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (5,9%)	7 (5,1%)	>0,05
Рвота	11 (4,0%)	1 (2,6%)	2 (4,3%)	4 (7,8%)	4 (2,9%)	>0,05
Диарея	28 (10,2%)	8 (20,5%)	6 (12,8%)	4 (7,8%)	10 (7,2%)	>0,05
Боль в животе	8 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (2,0%)	6 (4,3%)	>0,05
Беспокойство	7 (2,5%)	5 (12,8%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	p=0,000

p=0,00, $\chi^2=33,72$, df=3), дискомфорт в грудной клетке (20, p=0,00, $\chi^2=18,64$, df=3, p>0,05), боль в горле (27, p=0,00, $\chi^2=19,75$, df=3), агевзия (18, p=0,009, $\chi^2=11,49$, df=3). Лихорадка с возрастом также имела более выраженный характер (P=-0,1698, p>0,05). В клинике новой коронавирусной инфекции у детей до 1 года преобладало беспокойство (p=0,000, $\chi^2=19,80$, df=3).

У детей с 1 месяца до 1 года с легкой степенью тяжести чаще встречался ринит, чем у детей со средней степенью тяжести (8 (80%) против 12 (41,4%) соответственно (p=0,035)), поражение печени в виде гепатомегалии (2 (28,6%), p=0,009)). Продолжительность лихорадки не имела достоверных отличий (3[2:5] против 4[2:9], p=0,751)). Средний возраст детей во второй группе со средней степенью тяжести заболевания составил 2,5 [1,75:3,58] года, с легкой степенью тяжести – 3,4 [2,83:4,75] года (p=0,04). У первых чаще отмечали проявления интоксикации (35 (94,6%) против 6 (75,0%), p=0,00) во второй группе детей. У детей с 5 до 12 лет со средней степенью тяжести зафиксировано увеличение продолжительности лихорадки (4[2:6] против 2[1:4], p=0,039). Пациенты в возрасте от 12 до 18 лет со средней степенью тяжести чаще жаловались на диспепсические проявления: тошноту

(6 (7,1%) против 0 (0%), p=0,00), рвоту (3 (3,5%) против 0 (0%), p=0,00).

Анализ возрастных особенностей новой коронавирусной инфекции у детей по данным исследования не выявил выраженной клинической картины у пациентов до 12 лет. У пациентов старшего возраста чаще наблюдались слабо выраженный общинфекционный синдром, катаральные явления и дисфункции обонятельного (аносмия, гипосмия) и вкусового анализаторов (агевзия, гипогевзия, дизгевзия).

Лабораторные особенности

При анализе лабораторных данных выявлены статистически значимые изменения между группами, связанные с возрастными особенностями гемограммы и биохимического состава крови

В общем анализе крови у детей наблюдались следующие изменения: ускорение СОЭ (70 случаев (26,6%)), лимфопения (53 случая (20%)) и лейкопения (47 случаев (17,7%)) и нейтрофилез со сдвигом влево (14 случаев (5,3%)). Отмечена связь возраста с частотой встречаемости некоторых патологических изменений в общем и биохимическом анализе крови (табл. 4). У пациентов в возрасте до 1 года чаще регистрировался тромбоцитоз

Таблица 4

Частота выявления патологических изменений в анализах крови у детей с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от возрастной группы

Параметр	Абсолютное число (%)					p
	Всего	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	
Лейкоцитоз	16 (6,0)	2 (5,1)	0 (0)	2 (3,9)	12 (9,4)	>0,05
Лейкопения	47 (17,7)	3 (7,7)	6 (12,7)	10 (19,6)	28 (21,9)	>0,05
Сдвиг влево	14 (5,1)	1 (2,6)	2 (4,3)	4 (7,8)	7 (5,1)	>0,05
Лимфоцитоз	29 (10,9)	5 (12,8)	10 (20,8)	5 (9,8)	9 (7,1)	>0,05
Лимфопения	53 (20)	4 (10,3)	6 (12,5)	11 (21,6)	32 (25,2)	>0,05

Параметр	Абсолютное число (%)					
	Всего	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	p
Моноцитоз	18 (6,8)	2 (5,3)	0 (0)	5 (9,8)	11 (8,6)	>0,05
Ускорение СОЭ	70 (26,6)	6 (15,4)	11 (22,9)	12 (23,5)	41 (29,7)	>0,05
Тромбоцитопения	27 (10,2)	3 (7,7)	5 (10,4)	1 (2,0)	18 (14,1)	>0,05
Тромбоцитоз	21 (7,9)	9 (23,1)	5 (10,4)	4 (7,8)	3 (2,3)	0,00
Эритроцитоз	64 (24,2)	0 (0,0)	24 (50)	15 (29,4)	25 (19,8)	0,00
Гемоглобин выше нормы	41 (15,4)	39 (14,7)	48 (18,1)	51 (48,1)	128 (48,1)	0,00
АлАТ выше нормы	28 (10,7)	12 (30,8)	3 (6,5)	2 (4,1)	11 (8,7)	0,00
АсАТ выше нормы	16 (6,1)	6 (15,4)	6 (13,0)	0 (0,0)	4 (3,2)	0,00
Гипербилирубинемия	8 (3,23)	2 (6,1)	0 (0,0)	3 (6,7)	3 (2,4)	>0,05
Гипокалиемия	8 (9,9)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (7,1)	6 (16,7)	>0,05
Увеличение общего белка	19 (7,5)	3 (7,7)	0 (0,0)	6 (12,8)	10 (8,3)	>0,05
Снижение общего белка	45 (17,8)	1 (2,7)	18 (39,1)	12 (25,5)	14 (11,6)	0,00
Увеличение СРБ	25 (9,9)	2 (5,6)	4 (8,9)	5 (10,6)	14 (12,2)	>0,05

($p=0,00$, $\chi^2=18,2$, $df=3$), что объясняется физиологической склонностью данной возрастной группы к увеличению тромбоцитов. В биохимическом анализе крови – увеличение АсАТ ($p=0,00$, $\chi^2=14,8$, $df=3$) и АлАТ ($p=0,00$, $\chi^2=20,0$, $df=3$). У каждого второго ребенка старше 12 лет – увеличение гемоглобина ($p=0,00$, $\chi^2=19,3$, $df=3$), являющееся проявлением обезвоживания организма на фоне лихорадки.

В группе со средней степенью тяжести заболевания наблюдалось увеличение АсАТ (15,8%, $p=0,03$, $\chi^2=9,2$, $df=3$). Подростки со средней степенью тяжести отличались от других групп увеличением гемоглобина в общем анализе крови (28,4%, $p=0,00$, $\chi^2=22,3$, $df=3$).

Тяжелая степень тяжести чаще сопровождалась лейкоцитозом (66,7%, $p=0,00$, $\chi^2=12,0$, $df=2$), ускорением СОЭ (100%, $p=0,01$, $\chi^2=10,8$, $df=2$), тромбоцитопенией (66,7%, $p=0,02$, $\chi^2=7,1$, $df=2$). Анализ свертывающей системы у обследованных пациентов не выявил изменений со стороны системы гемостаза. Также у детей не было отмечено повышения кардиомаркеров (ЛДГ, КВФ-МВ, КФК) и белков острой фазы воспаления (СРБ, ферритина, фибриногена). Гемограмма при новой коронавирусной инфекции у 96 (33,8%) пациентов соответствовала возрастной норме. В остальных случаях отмечались признаки вирусного (174 пациента, 61,3%) и реже бактериального воспаления (14 пациента, 4,9%) в виде относительного нейтрофилеза со сдвигом формулы влево, вероятно, за счет присоединения бактериальной флоры. Данные изменения не имели зависимости от возраста ребенка. В то же время наблюдалась большая частота встречаемости токсического поражения печени с синдромом цитолиза у детей в первой группе и склонность к сгущению крови у подростков.

Обсуждение

С момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 занял устойчивую позицию в этиологическом составе острой респираторной патологии. Несмотря на преобладание взрослых в структуре заболеваемости, отмечен рост числа заболевших среди детей на фоне массовой вакцинации взрослого населения.

В первые годы пандемии COVID-19 еженедельные прибавки заболеваемости и госпитализации детей с новой коронавирусной инфекцией активно набирали темпы роста. Delahoy M.J. et al. в своем исследовании отмечают преобладание в структуре детской госпитализации в стационар пациентов в возрасте от 0 до 4 лет в 2021 г. [18]. В этот же период в Китае средний возраст заболевшего ребенка составил 6 [3;5] лет [12]. Данные мета-анализа с включением 20 исследований (1810 детей) определили наиболее частую заболеваемость в возрастном диапазоне 6–14 лет (21–25%), идентификацию вируса на 2-й [1–42] день болезни, что сопоставимо и с нашими результатами [13].

В исследовании под руководством Yuanyuan Dong et al. принимали участие пациенты со средней, тяжелой степенью тяжести, а также дети с легким и бессимптомным течением, у которых был идентифицирован вирус SARS-CoV-2 [19]. Госпитализация детей с бессимптомным течением COVID-19 была обусловлена противоэпидемическими мероприятиями в начале развития пандемии с целью изоляции пациента для предотвращения дальнейшего распространения инфекции. Результаты китайских коллег коррелируют с результатами нашего исследования.

Анализ эпидемического процесса COVID-19 в России в период 2020–2021 гг. показал, что доля детей 0–14 лет была менее значительной в срав-

нении со взрослой когортой и составляла в заболеваемости 7,0–14,0% и в госпитализациях – 5,0–17,0%, случаев смерти в I волну зарегистрировано не было, в последующем периоде показатель смертности составил 0,003–0,03% [2]. По нашим данным, выявлена ранняя госпитализация детей до 12 лет, при этом школьники – подростки зачастую были отправлены в стационар после слабой положительной динамики на амбулаторном этапе лечения. Вне зависимости от этого клиническая картина у подростков, по нашим данным, была наиболее развернутой. Ученые Великобритании под руководством Swann O.V. также отмечают тенденцию к увеличению частоты встречаемости жалоб на тошноту, рвоту, боль в горле, боль в животе, головную боль у подростков. В то же время лихорадка, ринорея у детей старшего возраста встречалась реже, что не соответствует нашему опыту [7]. В Малайзии David Chun-Ern Ng et al. проанализировали клинику новой коронавирусной инфекции у детей 12 лет и младше. Результаты исследования показали низкую встречаемость клинических проявления в данной возрастной категории. Основные жалобы: лихорадка (29,1%), кашель (14,2%), ринорея (8%) [20]. Мы пришли к аналогичным выводам. Причиной наличия клинических особенностей новой коронавирусной инфекции, по нашему мнению, являлось наличие трудностей у детей младшего возраста определять, дифференцировать и локализовать свои жалобы.

Анализ лабораторных данных выявил синдром цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности у детей с 1 месяца до 5 лет, что свидетельствовало о большей подверженности к токсическому поражению печени при заболевании детей в данном возрастном диапазоне. У более взрослых детей со средней степенью тяжести наблюдались признаки гемоконцентрации, проявляющейся в виде увеличения гемоглобина в общем анализе крови. Корреляционный анализ выявил в выборке прямую корреляционную связь между выраженностью гипертермии и возрастом.

В гемограмме детей с тяжелым течением заболевания отмечались сдвиг в сторону лейкоцитоза, ускорение СОЭ, тромбоцитопении. Низкая распространенность тяжелых форм заболевания в настоящем исследовании не позволила оценить клинико-лабораторные особенности тяжелой новой коронавирусной инфекции в возрастном аспекте в данной статье.

Заключение

В проведенном исследовании подтверждается преобладание средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции среди госпитализированных детей, основными проявлениями которой явились признаки интоксикации и катарального

синдрома со стороны верхних дыхательных путей. Каждая группа детей имеет свои клинические и лабораторные особенности в возрастном аспекте, что необходимо учитывать на этапе диагностики. Особое внимание необходимо уделить детям младше 5 лет в связи с наличием высокого риска развития токсического поражения печени. Развернутая клиническая картина у подростков старше 12 лет развивается в более поздние сроки. Отсутствие специфических проявлений при пневмонии у детей подчеркивают необходимость проведения лучевых методов при отсутствии эффекта от проводимой терапии. Длительное вирусовыделение SARS-CoV-2, диагностированное у трети пациентов, указывает на важную эпидемиологическую роль детей в распространении пандемии COVID-19 и требует дальнейшего изучения патогенетических механизмов долгосрочной персистенции возбудителя с целью разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Литература

1. Карта коронавируса онлайн, статистика и мониторинг заражения [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info> – Дата доступа: 25.12.2024.
2. Карпова Л.С., Комиссаров А.Б., Столяров К.А. и соавт. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(2):23-36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36> (дата обращения: 25.12.2024).
3. Елинсон М.А., Бигильдина Э.Р. КОВИД 2019: краткая классификация штаммов, особенности протекания болезни, статистика заболеваемости // E-Scio. 2022. №4 (67). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kovid-2019-kratkaya-klassifikatsiya-shtammov-osobennosti-protekaniya-bolezni-statistika-zabolevaemosti> (дата обращения: 25.12.2024).
4. Фомичева А.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В. и соавт. Особенности эпидемического процесса COVID-19 и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов в период распространения варианта дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2024;16(3):45-55. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-3-45-55> (дата обращения: 25.12.2024).
5. Office for National Statistics [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveyypilot/8october2021>. – Дата доступа: 25.02.2022.
6. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. Euro Surveill. 2020;25(29):2001352. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352
7. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. BMJ. 2020;370:m3249. Published 2020 Aug 27. doi:10.1136/bmj.m3249
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.

9. Защита прав потребителей в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия детей [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://70.rospotrebnadzor.ru/s/70/files/documents/regional/gos_doklad/148581.pdf. — Дата доступа: 25.12.2024.

11. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия детей [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://70.rospotrebnadzor.ru/s/70/files/documents/regional/gos_doklad/148581.pdf. — Дата доступа: 25.12.2024.

12. Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011.

13. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S. et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2021;135:104715. doi:10.1016/j.jcv.2020.104715

14. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369

15. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):69. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s13613-020-00690-8

16. Basalely A, Gurusinghe S, Schneider J, et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int.* 2021;100(1):138-145. doi:10.1016/j.kint.2021.02.026

17. Дондурей Е.А., Кондратьев В.А., Исанкина Л.Н. и соавт. Бремя новой коронавирусной инфекции в детском многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга 2020—2021 гг. *Журнал инфектологии.* 2022;14(3):80-95. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-3-80-95>

18. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–August 14, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(36):1255-1260. Published 2021 Sep 10. doi:10.15585/mmwr.mm7036e2

19. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Jun;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179660.

20. Chun-Ern Ng D, Liew C.H., Tan K.K. et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Int.* 2023 Jan-Dec;65(1):e15690. doi: 10.1111/ped.15690. PMID: 38037505.

References

1. Karta koronavirusa onlajn, statistika i monitoring zarazheniya [Elektronnyj resurs] — Rezhim dostupa: <https://coronavirus-monitor.info> — Data dostupa: 25.12.2024.

2. Karpova L.S., Komissarov A.B., Stolyarov K.A. i soavt. Osobennosti epidemicheskogo processa COVID19 v kazhduyu iz pyati voln zabolevaemosti v Rossii. *Epidemiologiya i Vakcino-profilaktika.* 2023;22(2):23-36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36> (data obrashcheniya: 25.12.2024).

3. Elinson M.A., Bigil'dina E.R. KOVID 2019: kratkaya klassifikaciya shtammov, osobennosti protekaniya bolezni, statis-

tika zabolevaemosti // E-Scio. 2022. №4 (67). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kovid-2019-kratkaya-klassifikatsiya-shtammov-osobennosti-protekaniya-bolezni-statistika-zabolevaemosti> (data obrashcheniya: 25.12.2024).

4. Fomicheva A.A., Pimenov N.N., Komarova S.V. i soavt. Osobennosti epidemicheskogo processa COVID-19 i kliniko-epidemiologicheskie harakteristiki pacientov v period rasprostraneniya varianta del'ta SARS-CoV-2 v Rossijskoj Federacii. *ZHurnal infektologii.* 2024;16(3):45-55. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-3-45-55> (data obrashcheniya: 25.12.2024).

5. Office for National Statistics [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveys/pilot/8october2021>. — Дата доступа: 25.02.2022.

6. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(29):2001352. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352

7. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020;370:m3249. Published 2020 Aug 27. doi:10.1136/bmj.m3249

8. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2020 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2021. 256 s.

9. Zashchita prav potrebitelej v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, 2022. 340 s.

10. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya detej [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: http://70.rospotrebnadzor.ru/s/70/files/documents/regional/gos_doklad/148581.pdf. — Data dostupa: 25.12.2024.

11. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya detej [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: https://70.rospotrebnadzor.ru/s/70/files/documents/regional/gos_doklad/148581.pdf. — Data dostupa: 25.12.2024. Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011.

12. Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):371-372. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.011.

13. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S. et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2021;135:104715. doi:10.1016/j.jcv.2020.104715

14. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369

15. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):69. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s13613-020-00690-8

16. Basalely A, Gurusinghe S, Schneider J, et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int.* 2021;100(1):138-145. doi:10.1016/j.kint.2021.02.026

17. Dondurej E.A., Kondrat'ev V.A., Isankina L.N. i soavt. Bremya novoj koronavirusnoj infekcii v detskom mnogoprofil'nom stacionare Sankt-Peterburga 2020–2021 gg. Zhurnal infektologii. 2022;14(3):80-95. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-3-80-95>

18. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents - COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-August 14, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(36):1255-1260. Published 2021 Sep 10. doi:10.15585/mmwr.mm7036e2

19. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179660.

20. Chun-Ern Ng D., Liew C.H., Tan K.K. et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children. Pediatr Int. 2023 Jan-Dec;65(1):e15690. doi: 10.1111/ped.15690. PMID: 38037505.

Авторский коллектив:

Ермолаева Юлия Александровна — доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-952-804-04-54, 8(3822)53-01-27, e-mail: euassmu@yandex.ru

Юн Вера Эдуардовна — ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: +7-996-938-94-55, e-mail: verayun05@gmail.com

Самойлова Юлия Геннадьевна — заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-826-7-424; samoilova_y@inbox.ru

Пономарева Дарья Алексеевна — доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент, тел.: 8(3822)90-11-01(1557); e-mail: ponomareva.da@ssmu.ru

Олейник Оксана Алексеевна — доцент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, эксперт центра клинических исследований Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3822)901-101, доп. 1957, +7-913-850-38-40, e-mail: oleynikoa@mail.ru



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРИ У ДЕТЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В ПЕРИОД ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ 2023–2024 ГГ.

Н.С. Тянь¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, Ю.В. Нестерова¹, К.В. Жданов¹

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

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

Clinical and laboratory characteristics of measles in children in St. Petersburg during a rise in incidence 2023–2024

N.S. Tian¹, I.V. Babachenko^{1,2}, Yu.V. Nesterova¹, K.V. Zhdanov¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: представить клинико-лабораторную характеристику кори у госпитализированных детей в период подъема заболеваемости 2023–2024 гг. в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование на базе клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, в которое включены 68 пациентов в возрасте от 3 мес. до 17 лет 10 мес., госпитализированных в период с января 2023 г. по апрель 2024 г. Пациентам выполнены клинический и биохимический анализы крови с оценкой показателей в сравнении с возрастными нормами. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием Microsoft Excel и Statistica 7 для Windows. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: в первые 4 месяца 2024 г. количество госпитализированных пациентов превысило показатель за весь 2023 г. в 2,4 раза. Мальчики госпитализировались чаще девочек (1,2:1). Медиана (Me) возраста пациентов составила 6 лет 9 мес. (интерквартильный размах (IQR) 2 года 11 мес. – 10 лет 11 мес.). 85 % детей не были привиты против кори в анамнезе. В 54 % случаев эпидемиологический анамнез уточнить не удалось. У 27 % детей был контакт по кори в семье, реже – в лечебно-профилактических (10 %), образовательных (3 %) учреждениях и по парадной (6 %). Медиана сроков заболевания на момент госпитализации составила 5,5 дней (IQR 5–6 дней). Одной из ведущих жалоб была лихорадка (Me 39,0 °C (IQR 38,5–39,5 °C)). В 24 % случаев заболевание протекало без явлений конъюнктивита. У 97 % детей отмечали типичное течение кори с этапностью высыпаний. Пятна Бельского – Филатова – Коплика не выявлены у 6 детей (9 %). В клиническом анализе крови отмечали лейкопению (63 % случаев), лимфопению (47 %) и тромбоцитопению (44 %). Описанные изменения в лабораторных показателях в динамике сохранялись только у 16 %, 2 % и 2 % детей. Различия уровней лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов при поступлении и выписке были статистически достоверны ($p < 0,001$). В сыворотке крови медиана уровня С-реактивного белка состави-

Abstract

Objective: to present the clinical and laboratory characteristics of measles in hospitalized children during the period of rising incidence in 2023–2024 in St. Petersburg.

Materials and methods. A retrospective study was conducted at the clinic of the Federal State Budgetary Institution DNACIB FMBA of Russia, which included 68 patients aged from 3 months to 17 years 10 months hospitalized from January 2023 to April 2024. The patients underwent clinical and biochemical analyzes blood with assessment of indicators in comparison with age norms. Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Excel and Statistica 7 for Windows. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. In the first four months of 2024, the number of hospitalized patients exceeded the figure for all of 2023 by 2.4 times. Boys were hospitalized more often than girls (1.2:1). The median (Me) age of the patients was 6 years 9 months (interquartile range (IQR) 2 years 11 months – 10 years 11 months). 85 % of children had no history of vaccination against measles. In 54 % of cases, the epidemiological history could not be clarified. 27 % of children had contact with measles in the family, less often – in treatment and prophylactic (10 %), educational (3 %) institutions and on the front door (6 %). The median duration of illness at the time of hospitalization was 5.5 days (IQR 5–6 days). One of the leading complaints was fever (Me 39.0 °C (IQR 38.5 – 39.5 °C)). In 24 % of cases, the disease proceeded without symptoms of conjunctivitis. In 97 % of children, a typical course of measles was noted with staged rashes. Spots Belsky-Filatov-Koplik were not detected in 6 children (9 %). Clinical blood tests revealed leukopenia (63 % of cases), lymphopenia (47 %) and thrombocytopenia (44 %). The described changes in laboratory parameters over time persisted only in 16 %, 2 % and 2 % of children. The differences in the levels of leukocytes, lymphocytes, platelets on admission and discharge were statistically significant ($p < 0.001$). In blood serum, the median level of C-reactive protein (CRP) was 6 mg/l (IQR 2–14 mg/l). An increase in the values of alanine (ALT) and aspartate aminotransferases (AST) was noted in 34 % and 50 % of the examined patients. Co-infection with other viruses (parvovirus

ла 6 мг/л (IQR 2–14 мг/л). Отмечали повышение значений аланин- и аспаратаминотрансфераз у 34 % и 50 % обследованных пациентов. Сочетанное инфицирование с другими вирусами (парвовирусом В-19 и из группы респираторных) выявили у 14 пациентов (21 %).

Заключение: в 2024 г. отмечался значительный подъем заболеваемости корью. Превалировали дети старше 6 лет, непривитые, с семейным контактом по кори. Большинство пациентов переносили типичную форму кори с формированием пятен Бельского – Филатова – Коплика и этапным характером пятнисто-папулезных высыпаний. При лабораторном обследовании выявлены лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения, повышенные уровни трансаминаз. В 21 % случаев отмечалось сочетанное вирусно-вирусное инфицирование.

Ключевые слова: корь, клиническая картина, диагностика, дети, Санкт-Петербург.

Введение

Корь — острое высококонтагиозное инфекционное заболевание, которое может приводить к развитию серьезных жизнеугрожающих осложнений. Введение вакцинопрофилактики позволило сместить заболевание с лидирующих позиций [1], однако постепенное снижение доли привитых лиц в различных группах населения в мире вызвало в 2021–2022 гг. резкий рост заболеваемости корью с общей численностью заболевших 9 млн, а умерших — 136 000 человек [2]. Основную долю среди заболевших составляли дети первого года жизни, не подлежащие вакцинации, и в возрасте от 1 года до 4 лет [3]. В 2021 г. наблюдался самый высокий процент непривитых лиц (81%) за последние 13 лет [2]. В 2023 г. в Европейском регионе ВОЗ из 41 страны поступили сообщения о 61 070 случаях заболевания и 13 летальных исходах. Казахстан, Азербайджан и Россия стали лидерами по частоте регистрации случаев кори (15 111, 13 735 и 12 723 случаев соответственно) [4]. В Российской Федерации (РФ) после резкого снижения заболеваемости корью в 2021 г. с минимальным показателем за последние 13 лет (0,0007 на 100 тыс. населения) на фоне пандемии COVID-19 в 2023 г. был зафиксирован рост заболеваемости корью в 3,9 раза в сравнении со среднемноголетним периодом (2018–2022 гг.) и более чем в 12,7 тысяч раз по сравнению с 2021 г. [5]. Причиной резкого изменения показателей стали, с одной стороны, изоляционные мероприятия на фоне пандемии, которые снизили заболеваемость всеми инфекционными заболеваниями с воздушно-капельным путем передачи, но и сохраняющаяся в настоящее время периодичность кори. Годами подъема заболеваемости корью в РФ были 2014 г. (показатель заболеваемости 3,23 на 100 тыс. населения) и 2019 г. (3,06 на 100 тыс. нас.), что ожидаемо бы

B-19 and respiratory viruses) was detected in 14 patients (21 %).

Conclusion. In 2024, there was a significant increase in measles incidence. Children over 6 years of age, unvaccinated, with family contact with measles prevailed. Most patients suffered a typical form of measles with the formation of Belsky-Filatov-Koplik spots and the staged nature of maculopapular rashes. Laboratory examination revealed leukopenia, lymphopenia and thrombocytopenia, increased levels of transaminases. In 21 % of cases, a combined viral-viral infection was observed.

Key words: measles, clinical features, diagnostic, children, Saint-Petersburg.

привело к росту заболеваемости в 2023–2024 гг. при наличии восприимчивых лиц. В 2023 г. впервые с 2011 г. охват детей в возрасте 6 лет второй дозой вакцины против кори составил 72,91%, что существенно ниже регламентированного уровня (95%) и показателей прошлых лет [5]. В 2024 г. продолжается рост заболеваемости корью: за первые 3 месяца в 45 из 53 стран Европейского региона ВОЗ было официально зарегистрировано 56 634 случая заболевания корью и 4 смертельных исхода [6]. Неуклонный рост заболеваемости вакциноуправляемой инфекцией вызывает активный интерес исследователей по всему миру для оценки особенностей заболевания на современном этапе и решения вопроса о лечебно-диагностических мерах.

Цель исследования — представить клинико-лабораторную характеристику кори у госпитализированных детей в период подъема заболеваемости 2023–2024 гг. в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование на базе клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ), в которое включены 68 пациентов в возрасте от 3 мес. до 17 лет 10 мес., госпитализированных в период с января 2023 г. по апрель 2024 г. При поступлении выполнены клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XP-300 (Япония), а также биохимический анализ с оценкой уровня С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансфераз (АЛТ) и аспаратаминотрансфераз (АСТ) на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). При интерпретации полученных результатов сравнение проводили с возрастными нормами. Статистическую

обработку результатов осуществляли с использованием модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных Statistica 7 для Windows. Проверку количественных данных на нормальность распределения проводили с построением графика QQ plot и с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от нормальности распределения данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением или медианы (Me) с интерквартильным размахом (IQR). Достоверность различий между количественными признаками оценивали с помощью критериев Манна – Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе частоты госпитализаций пациентов с корью в зависимости от сезонности обнаружено, что в 2023 г. количество заболевших варьировало от 2 до 5 ежемесячно. В январе, апреле и с сентября по ноябрь 2023 г. дети, больные корью, в стационар не поступали. В декабре 2023 г. был зафиксирован единственный подтвержденный случай кори, а в январе 2024 г. произошел резкий подъем, и число госпитализированных пациентов достигло 9 человек с дальнейшим нарастанием в динамике до 18 детей в апреле (рис. 1). В 2023 г. лечение в клинике получали 20 детей, с января по апрель 2024 г. – 48.

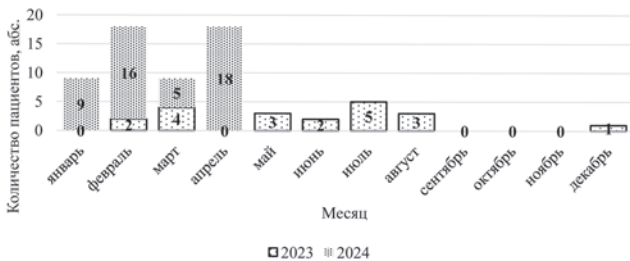
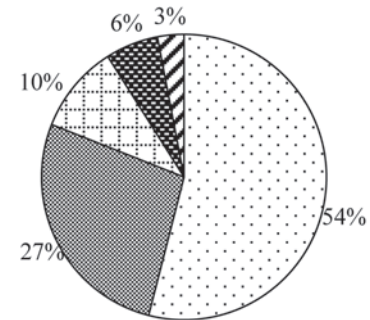


Рис. 1. Помесячное количество госпитализированных в клинику ДНКЦИБ больных корью детей в 2023 – 2024 гг.

Мальчики поступали в стационар чаще девочек (1,2:1). Длительность госпитализации была в среднем $7,5 \pm 2,4$ сут. Медиана возраста пациентов составила 6 лет 9 мес. (IQR 2 года 11 мес. – 10 лет 11 мес.). В возрастной структуре преобладали дети от 3 лет до 7 лет ($n = 19$, 28%) и старше 7 лет ($n = 32$, 47%). Пациенты первого года жизни и раннего возраста поступали в стационар значительно реже ($n = 9$, 13% и $n = 8$, 12% соответственно). Анализ вакцинального статуса выявил, что 85% детей не были привиты против кори. В связи с контактом с больным иммуноглобулин человека нормальный был введен 11-месячному непривитому ребенку, привиты от кори по экстренным показаниям 5 пациентов (7%). Однократную и двукратную вакцинацию регистрировали у заболевших с равной ча-

стотой ($n = 2$). У 54% пациентов эпидемиологический анамнез уточнить не удалось. В 27% случаев выявлен контакт по кори в семье, реже – в лечебно-профилактических (ЛПУ) (10%), образовательных (3%) учреждениях и по парадной (6%) (рис. 2). В клинику ДНКЦИБ были госпитализированы 7 семей, в которых число заболевших детей составило от 2 до 4 человек.



- не установлен
- семейный контакт
- ▨ в ЛПУ
- ▩ в образовательном учреждении
- ▧ в парадной

Рис. 2. Источники инфекции у больных корью детей

Медиана сроков заболевания на момент госпитализации составила 5,5 дней (IQR 5 – 6 дней). 10% пациентов были госпитализированы в начальном (катаральном) периоде. Одной из ведущих жалоб была лихорадка (Me $39,0^{\circ}\text{C}$ (IQR $38,5 - 39,5^{\circ}\text{C}$)). В 24% случаев ($n = 16$) заболевание протекало с респираторным синдромом, без явлений конъюнктивита. У 97% детей отмечали типичные элементы сыпи с патогномоничной этапностью высыпаний. Пятна Бельского – Филатова – Коплика не выявлены у 6 детей (9%).

В клиническом анализе крови отмечали лейкопению (63% случаев), лимфопению (47%) и тромбоцитопению (44%). Описанные изменения в лабораторных показателях в динамике сохранялись только у 16%, 2% и 2% детей соответственно. Тромбоцитоз регистрировали в 2% случаев при поступлении и в 50% к моменту выписки из стационара. Различия уровней лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов при поступлении и выписке были статистически достоверны ($p < 0,001$). В сыворотке крови медиана уровня СРБ составила 6 мг/л (IQR 2 – 14 мг/л). Отмечали повышение значений АЛТ и АСТ у 34% и 50% обследованных пациентов. Медиана АЛТ составила 29 ЕД/л (IQR 18 – 65 ЕД/л; $n = 67$), АСТ – 50 ЕД/л (IQR 36 – 75 ЕД/л; $n = 54$).

При этиологическом обследовании сочетанное инфицирование с другими инфекционными агентами выявили у 14 пациентов (21%), с равной частотой в сочетании с 1 возбудителем и 2 и более ($n = 7$).

Доминировало определение в сыворотке крови антител класса IgM к парвовирусу В19 (n=6). При исследовании отделяемого из ротоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР доминировало обнаружение ДНК аденовирусов (n=3) и РНК риновирусов (n=2). В единичных случаях (n=1) были выявлены РНК вирусов парагриппа 3 типа, метапневмовируса, респираторно-синцитиального вируса и бокавируса.

Обсуждение

В настоящее время отмечается повсеместный подъем заболеваемости корью, обусловленный снижением популяционного иммунитета [2–6]. В проведенном нами исследовании доминировали дети старше 3 лет, что согласуется с данными по Республике Дагестан, в то время как в Европе чаще регистрировали случаи заболеваний у детей первых 4 лет жизни [3, 7]. В структуре больных преобладают непривитые (до 97%) [7], что подчеркивает важность вакцинопрофилактики как превентивной меры. Фактором, способствующим заболеванию детей 6 лет и старше, что было показано в нашем исследовании (медиана возраста пациентов составила 6 лет 9 месяцев), вероятно, явилось, отмеченное в государственном докладе существенное снижение охвата детей ревакцинирующей прививкой против кори в 6 лет. Возможно, причинами отказов от вакцинации против кори явились негативное отношение части населения к прививкам против COVID-19, нередко распространявшееся на другие вакцины, а также отсутствие информации у населения об опасностях для здоровья, связанных с корью, и отсутствие регистрации этой инфекции в период пандемии. Выраженность лихорадки у обследованных детей согласуется с данными, представленными Misin A. et al. (2020) [8, 9]. Описано развитие фебрильных судорог в 0,1–2,3% случаев, что было не характерно для наших пациентов. В клинической картине кори пятна Бельского – Филатова – Коплика считаются патогномоничными признаками [8], однако в нашем наблюдательном исследовании симптом не был выявлен у 9% пациентов, что значительно реже, чем описано в работах отечественных авторов (42,9–69%) [9, 10]. Классическая этапность высыпаний не была зафиксирована лишь в 3% случаев у наблюдаемых нами пациентов, иногда отмечалось одномоментное появление сыпи, что описано и в исследовании, проведенном в Республике Мордовия [9]. Установленные клинические особенности могут быть обусловлены как сочетанным инфицированием, преимущественно парвовирусом В-19 и вирусами из группы респираторных, так и поздней госпитализацией пациентов (на 5–6-е сутки болезни), когда пятна Бельского – Филатова – Коплика могут исчезать.

В нашей работе у пациентов в клиническом анализе крови чаще регистрировали лейкопению, лимфопению и тромбоцитопению. В исследовании, выполненном в Астраханской области, выраженных изменений в гемограмме при гладком течении кори не отмечали. Лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ выявлялись при осложненном течении заболевания [10]. Согласно литературным данным, коревой гепатит обусловлен прямым гепатоцеллюлярным действием вируса, характерен для 2/3 преимущественно взрослых больных и не коррелирует с тяжестью заболевания [9, 11, 12]. У детей коревые гепатиты описывают редко. У пациентов, госпитализированных в клинику ДНКЦИБ, повышение трансаминаз отмечали в 34–50% случаев, что обуславливает необходимость исследования печеночных ферментов и повышения настороженности врачей.

Заключение

В 2024 г. отмечался значительный подъем заболеваемости корью. Преобладали непривитые дети старше 6 лет с семейным контактом по кори. Больных госпитализировали преимущественно в период высыпаний. Основная доля пациентов переносила типичную форму кори с формированием пятен Бельского – Филатова – Коплика и этапным характером пятнисто-папулезных высыпаний. При лабораторном обследовании выявлены лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения, повышение уровней трансаминаз с положительной динамикой к выписке из стационара. В 21% случаев отмечалось сочетанное вирусно-вирусное инфицирование.

Литература

1. Васильев К.Г., Сегал Л.Е. История эпидемий в России (материалы и очерки) / под ред. проф. А.И. Метелкина. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1960.
2. Minta AA, Ferrari M, Antoni S et al. Progress Toward Measles Elimination — Worldwide, 2000 — 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1262 — 1268.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC; 2024; 13 p.
4. Ежемесячные обновленные данные по кори и краснухе в Европейском регионе ВОЗ (данные по состоянию на 09 февраля 2024 г.) [Интернет]. 22 с. URL: https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly-update_ru_january-2024.pdf (дата обращения 10.07.2024)
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. — Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с.
6. В Европе продолжает расти число случаев заболевания корью, что создает угрозу для миллионов детей. Пресс-релиз UNICEF [Интернет]. URL: <https://www.unicef.org/esa/ru/Пресс-релизы/в-европе-продолжает-расти-число>

случаев-заболевания-корью-что-создает-угрозу-для (дата обращения 10.07.2024)

7. Абусева А.С., Абдулсемедова Д.А., Даниялбекова З.М. и др. Анализ заболеваемости корью по Республике Дагестан за 2023 год // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2024. № 1. С. 35–39.

8. Misin A, Antonello RM, Di Bella S et al. Measles: An Overview of a Re-Emerging Disease in Children and Immunocompromised Patients. *Microorganisms*. 2020; 8(2):e276.

9. Павелкина В.Ф., Маркосьян Н.С., Амплеева Н.П. и др. Корь в Республике Мордовии: клиникоэпидемиологические аспекты. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016. №3 (16). С. 59-63.

10. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Корь у взрослых в период эпидемического неблагополучия. Ретроспективное исследование. *РМЖ*. 2020. №12. С. 61–64.

11. Dinh A, Fleuret V, Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17 (1):e1243-e1244.

12. Merino E, Ramos JM, Reus S et al. Measles in adults during an outbreak in Spain: hospitalization associated with gastrointestinal and liver involvement. *Infection*. 2014 Aug;42(4):763-5.

References

1. Vasil'ev K.G., Segal L.E. *Istoriya epidemiy v Rossii (materialy i ocherki) / pod red. prof. A. I. Metelkina // M. : Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoy literatury. - 1960. Russian.*

2. Minta AA, Ferrari M, Antoni S et al. Progress Toward Measles Elimination — Worldwide, 2000 — 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1262–1268.

3. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. In: ECDC. *Annual Epidemiological Report for 2023*. Stockholm: ECDC; 2024; 13 p.

4. *Ezhemesyachnye obnovlennyye dannye po kori i krasnukhe v Evropeyskom regione VOZ (dannye po sostoyaniyu na*

09 fevralya 2024 g.) [Internet]. 22 s. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly-update_ru_january-2024.pdf (10.07.2024). Russian.

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 s. Russian.

6. V Evrope prodolzhaet rasti chislo sluchaev zabolvaniya kor'yu, chto sozdaet ugrozu dlya millionov detey. *Press-reliz UNICEF* [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/eca/ru/Press-relizy/v-evrope-prodolzhaet-rasti-chislo-sluchaev-zabolvaniya-kor'yu-chto-sozdaet-ugrozu-dlya> (10.07.2024). Russian.

7. Abusueva A.S., Abdulsemedova D.A., Daniyalbekova Z.M. i dr. Analiz zabolvaemosti kor'yu po Respublike Dagestan za 2023 god // *Meditina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2024. №1. S.35-39. Russian.

8. Misin A, Antonello RM, Di Bella S et al. Measles: An Overview of a Re-Emerging Disease in Children and Immunocompromised Patients. *Microorganisms*. 2020; 8(2):e276.

9. Pavelkina V.F., Markos'yan N.S., Ampleeva N.P. i dr. Kor' v Respublike Mordovii: klinikoepidemiologicheskie aspekty. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2016. №3 (16). S. 59-63. Russian.

10. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Kor' u vzroslykh v period epidemicheskogo neblagopoluchiya. Ретроспективное исследование. *РМЖ*. 2020. №12. С. 61-64. Russian.

11. Dinh A, Fleuret V, Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17 (1):e1243-e1244.

12. Merino E, Ramos JM, Reus S et al. Measles in adults during an outbreak in Spain: hospitalization associated with gastrointestinal and liver involvement. *Infection*. 2014 Aug;42(4):763-5.

Авторский коллектив:

Тян Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела каплевых инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-952-387-18-62; e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом каплевых инфекций Федерального 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

Нестерова Юлия Васильевна — заведующий дифференциально-диагностическим отделением Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, +7-950-038-20-09; e-mail: neste.julia@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — и.о. директора Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: niidi@niidi.ru



ДИНАМИКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (F1–F3) НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ БИЦИКЛОЛ

К.В. Козлов¹, Р.М. Мухтаров¹, К.В. Жданов², В.С. Сукачев¹, А.В. Саулевич¹, Ю.И. Ляшенко¹, Ю.И. Буланьков¹

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

² Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

The dynamic of psycho-emotional condition in patients with chronic HCV infection (F1-F3) treated with bicyclol.

K.V. Kozlov¹, R.M. Mukhtarov¹, K.V. Zhdanov², V.S. Sukachev¹, A.V. Saulevich¹, Yu.I. Lyashenko¹, Yu.I. Bulankov¹

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

² Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Disease, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить психоэмоциональное состояние у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до и после лечения препаратом бициклол.

Материалы и методы: в исследование включены 124 пациента мужского пола с хроническим гепатитом С в возрасте от 20 до 52 лет (в среднем $34,7 \pm 6,5$). Пациенты были разделены на 2 группы: группа I, включающая 83 пациента со слабым и умеренным фиброзом печени (F1–2 по METAVIR) и группа II – 41 пациент с тяжелым фиброзом печени (F3 по METAVIR). После проведенной противовирусной терапии препаратами с прямым противовирусным действием пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы: опытную, которым с целью потенциации противовоспалительного эффекта был назначен препарат бициклол, и контрольную – без патогенетической терапии. Оценка психоэмоционального состояния проводилась с использованием методики «Самочувствие, активность, настроение».

Результаты: в результате комплексной этиопатогенетической терапии отмечалось снижение жесткости печени у пациентов как с умеренным, так и с тяжелым фиброзом печени. У пациентов опытной подгруппы с умеренным фиброзом печени наблюдалось снижение плотности печени с $7,10$ кПа [6,70; 8,70] до $5,80$ кПа [5,60; 7,00] ($p = 0,008$), а в контрольной подгруппе – до $6,40$ кПа [5,80; 7,40] ($p = 0,03$), при этом в опытной подгруппе снижение плотности печени было значимо более выраженным ($p = 0,04$). При прохождении опросника «Самочувствие, активность, настроение» пациентами со слабым и умеренным фиброзом печени перед началом противовирусной терапии итоговые баллы находились в диапазоне нормальных значений: общий балл $5,77$ [5,53; 6,03], показатель «Самочувствие» $5,80$ [5,60; 6,20], показатель «Активность» $5,30$ [5,00; 5,60], показатель «Настроение» $6,10$ [6,00; 6,20]. В то же время у пациентов с тяжелым фиброзом отмечались статистически значимо более низкие результаты изучаемых показателей ($p < 0,001$): общий балл $5,13$ [4,90; 5,30], «Самочувствие» $4,60$ [4,50; 5,30], «Активность» $5,20$ [5,10; 5,50], «Настроение» $5,40$ [5,20; 5,50], при этом показатель «Самочув-

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the psycho-emotional state in patients with chronic viral hepatitis C before and after treatment with bicyclol.

Materials and methods. The study included 124 male patients with chronic hepatitis C aged 20 to 52 years (average 34.7 ± 6.5). The patients were randomized into 2 groups: group I, including 83 patients with mild to moderate liver fibrosis (F1-2 according to METAVIR); and group II – 41 patients with severe liver fibrosis (F3 according to METAVIR). After antiviral therapy with direct antiviral agents, patients in each group were divided into 2 subgroups: an experimental group, which was prescribed the bicyclol to potentiate the anti-inflammatory effect, and a control group – without pathogenetic therapy. The psycho-emotional state was evaluated using the "Well-being, activity, mood" methodology.

Results. As a result of complex etiopathogenetic therapy, a decrease in liver stiffness was observed in both patients with moderate and severe liver fibrosis. In patients of the experimental subgroup with moderate liver fibrosis, a decrease in liver density was observed from 7.10 kPa [6.70; 8.70] to 5.80 kPa [5.60; 7.00] ($p = 0.008$), and in the control subgroup – up to 6.40 kPa [5.80; 7.40] ($p = 0.03$), while in the experimental subgroup the decrease in liver density was significantly more pronounced ($p = 0.04$). When taking the questionnaire "Well-being, activity, mood" by patients with mild and moderate liver fibrosis before starting antiviral therapy, the final scores were in the normal range: total score 5.77 [5.53; 6.03], "well-being" indicator 5.80 [5.60; 6.20], "activity" indicator 5.30 [5.00; 5.60], "mood" indicator 6.10 [6.00; 6.20]. At the same time, patients with severe fibrosis had statistically significantly lower results for the studied indicators ($p < 0.001$): total score 5.13 [4.90; 5.30], "well-being" 4.60 [4.50; 5.30], "activity" 5.20 [5.10; 5.50], "mood" 5.40 [5.20; 5.50], while the "well-being" indicator was below normal. After etiopathogenetic therapy, there was an improvement in the results of the "Well-being, activity, mood" method ($p < 0.05$) both in the group with mild and moderate, and in the group with severe liver fibrosis, while in the control subgroups the severity of the observed changes was significantly lower ($p < 0.05$).

ствие» был ниже нормы. После проведения этиопатогенетической терапии отмечалось улучшение результатов прохождения методики «Самочувствие, активность, настроение» ($p < 0,05$) как в группе со слабым и умеренным, так и в группе с тяжелым фиброзом печени, при этом в контрольных подгруппах выраженность наблюдаемых изменений была достоверно ниже ($p < 0,05$).

Заключение: применение бикаклола у пациентов с хроническим гепатитом С после завершения противовирусной терапии на доцирротических стадиях приводило к статистически значимому снижению жесткости печени, способствовало улучшению психоэмоционального состояния и сопровождалось снижением активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, увеличением количества тромбоцитов и фибриногена в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронический гепатит С, психоэмоциональное состояние, бикаклол, фиброз печени.

Введение

НСV-инфекция ввиду ее широкого распространения, высокого уровня заболеваемости, показателей летальности и развития тяжелых осложнений продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем мирового здравоохранения [1, 2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 58 млн человек, страдающих хроническим гепатитом С (ХГС) [3]. Несмотря на активную работу по ранней диагностике гепатита С, выявление заболевания на поздних стадиях остается на высоком уровне.

НСV-инфекция, являясь мультисистемным заболеванием, приводит к нарушению функции многих органов: в частности, развиваются нарушения работы центральной нервной системы, которые могут привести к появлению когнитивных, поведенческих и моторных расстройств [4–6]. Наиболее тяжело протекающим осложнением, которое непосредственно влияет как на течение основного заболевания, являясь индикатором стадии декомпенсации цирроза печени (ЦП), так и на качество жизни пациентов и их опекунов в связи с необходимостью постоянного ухода и контроля за их состоянием, является печеночная энцефалопатия (ПЭ) [1, 2, 7]. Нейропсихологические расстройства, по данным различных источников, встречаются примерно у 80% пациентов с циррозом печени, к тому же имеются данные о развитии таких нарушений и на доцирротических стадиях [1, 2, 8].

Клиническая картина ПЭ представлена широким спектром неврологических и/или психических нарушений с различной степенью выраженности — от субклинических проявлений до комы. Она приводит к появлению различных поведенческих, когнитивных и моторных расстройств, возможно развитие дезориентации как во времени,

Conclusion. The use of bicyclol after antiviral therapy in patients with pre-cirrhotic liver fibrosis due to chronic hepatitis C led to a statistically significant decrease in liver stiffness, contributed to an improvement in the psycho-emotional state and was accompanied by a decrease in the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, an increase in the number of platelets and fibrinogen in the blood serum.

Key words: chronic hepatitis C, psycho-emotional state, bicyclol, liver fibrosis.

так и в пространстве, неадекватности поведения, спутанности сознания [1, 7]. В процессе обследования пациентов с ХГС преимущественно выявляются явные формы печеночной энцефалопатии, в основном они диагностируются на стадии ЦП. При этом существуют свидетельства нарушения функции операторской деятельности, в частности, увеличения частоты дорожно-транспортных происшествий у пациентов с фиброзом печени (ФП) различной степени выраженности, что может указывать на развитие латентной ПЭ (ЛПЭ) у данной группы пациентов [8].

Кроме неврологической симптоматики, у пациентов с хроническими заболеваниями печени развиваются различной степени выраженности психологические расстройства, такие как тревожность и депрессия, вплоть до появления суицидальных наклонностей [9, 10]. Осознание пациентом наличия заболевания, его тяжести, изменение качества жизни и достаточно длительный прием этиотропных и патогенетических препаратов могут существенно ухудшить его психоэмоциональное состояние [11].

Несмотря на высокую актуальность, сохраняется проблема диагностики неврологических и психологических расстройств при хронических заболеваниях печени в связи с тем, что в клинической практике редко применяются специализированные нейрофизиологические тесты и опросники [9, 11]. Это приводит к позднему началу лечения указанных расстройств. Своевременная диагностика психофизиологических нарушений позволит не только улучшить качество жизни больного, но и своевременно заподозрить формирование более тяжелых неврологических нарушений [10].

Одним из перспективных препаратов с антиапоптотическим, антифибротическим, антиоксидантным и гепатопротективным эффектом явля-

ется бициклол. Основным механизмом действия бициклола является угнетение продукции фактора некроза опухоли, связывание и нейтрализация активных радикалов кислорода. Это приводит к улучшению детоксикационной, белково-синтетической функции печени, снижает процессы перекисного окисления липидов, замедляет процессы фиброгенеза в печеночной ткани [12, 13]. Перечисленные эффекты могут опосредованно приводить к улучшению когнитивных процессов в головном мозге [14].

Цель исследования – оценить психоэмоциональное состояние у пациентов хроническим вирусным гепатитом С до и после лечения препаратом бициклол.

Задачи исследования

1. Оценить психоэмоциональное состояние у пациентов с хроническим гепатитом С на доцирротических стадиях до ПВТ.
2. Оценить динамику психоэмоционального состояния после завершения ПВТ и лечения препаратом бициклол.

Материалы и методы исследования

Исследование одобрено независимым этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (26.01.2021, протокол № 247) и проводилось в соответствии с принципами ICH GCP, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и действующим законодательством РФ. Обследование и лечение пациентов ХГС в рамках данного исследования осуществлялись на базе клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии.

В данном исследовании принимали участие 124 пациента мужского пола с диагнозом ХГС в возрасте от 20 до 52 лет (в среднем – $34,7 \pm 6,5$). Оценка выраженности фиброза печени (ФП) осуществлялась при помощи непрямой ультразвуковой эластометрии печени, выполненной на аппарате FibroScan 520, с интерпретацией результатов по соответствию показателей жесткости печени, измеренной в кПа, стадиям фиброза по шкале METAVIR.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа I, включавшая 83 пациента со слабым и умеренным ФП (F1–2), и группа II – 41 пациент с тяжелым ФП (F3). Всем пациентам в обеих группах назначалась противовирусная терапия (ПВТ) препаратом с прямым противовирусным действием глекапревир/пибрентасвир 300/120 мг в сутки на протяжении 8 недель, в результате которой у всех пациентов зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ. После проведенной терапии пациенты каждой группы были разделены

на 2 подгруппы: опытную и контрольную. За пациентами контрольных подгрупп устанавливалось динамическое наблюдение в течение 3 месяцев, в опытных подгруппах в период мониторинга после окончания ПВТ назначался бициклол внутрь в дозировке 25 мг 3 раза в день. В группе I опытная подгруппа (Ia) включала 61 пациента, а контрольная (Ib) – 22. В группе II опытная подгруппа (IIa) включала в себя 23 пациента, а контрольная подгруппа (IIb) – 18 пациентов.

Комплексное обследование пациентов проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями [1].

Для оценки психоэмоционального состояния использовался опросник «Самочувствие, активность, настроение» (САН) [15]. Методика САН представляет собой разновидность опросников состояний и настроений, позволяющая оценить 3 основные составляющие психоэмоционального функционального состояния. Показатель «Самочувствие» позволяет оценить комплекс субъективных ощущений, отражающих степень физиологической и психологической комфортности состояния человека. Показатель «Активность» анализирует интенсивность и объем взаимодействия человека с физической и социальной средой. Показатель «Настроение» оценивает эмоциональную реакцию на значение последствий события для субъекта в контексте общих жизненных интересов и ожиданий [16]. При прохождении опросника пациента просили соотнести свое состояние в данный момент с помощью таблицы, состоящей из 30 пар характеристик противоположного значения, отражающих подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, утомление (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение). Испытуемый должен был выбрать и отметить цифру, наиболее точно отражающую его состояние в момент обследования. Во время обработки результатов отмеченные пациентом цифры перекодировались в баллы от 1 до 7, после чего рассчитывалось среднее арифметическое значение баллов как в целом, так и отдельно по показателям «Самочувствие», «Активность» и «Настроение». Нормальной оценкой состояния является диапазон от 5,0 до 5,5 балла и выше [15].

Оценка психоэмоционального состояния проводилась в следующих контрольных точках:

- начальная точка 1 (T1): до начала противовирусной терапии;
- точка 2 (T2) соответствовала окончанию противовирусной терапии и началу терапии бициклолом в опытных подгруппах;
- точка 3 (T3): окончание терапии препаратом бициклол у пациентов опытных групп.

Статистический анализ полученных данных проведен на персональном компьютере с помощью

пакета прикладных программ Statistica 12.0 для Windows. Математическая обработка данных начиналась с оценки вида распределения признака на нормальность с учетом критерия Шапиро – Уилка ($p < 0,05$) в выборке и далее – путем изучения параметров, характеризующих меру центральной тенденции и рассеяние наблюдений по области значений признака. Для объективной оценки изучаемых признаков проводился расчет числовых характеристик медианы (Me). Мера изменчивости признака представлена в виде 25% и 75% квартилей [Q1; Q3]; оценка значимости различий мер центральной тенденции показателей в независимых выборках осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона и критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

В T1 по результатам проведенной эластографии был определен изначальный средний коэффициент эластичности ткани печени: у пациентов с умеренным ФП – 7,10 кПа [6,70; 8,70] (рис. 1), а у больных с тяжелым ФП – 11,20 кПа [10,60; 11,60] (рис. 2). При оценке результатов проведенных лабораторных исследований в T1 отмечалось повышение активности сывороточных аминотрансфераз: у пациентов с умеренным ФП медианное значение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) составляло 70,50 МЕ/л [61,40; 81,20], аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – 44,10 МЕ/л [38,20; 49,70] (табл. 1); у больных с тяжелым ФП активность АлАТ составляла 114,20 МЕ/л [107,40; 117,80], АсАТ – 81,40 МЕ/л [76,10; 86,10] (табл. 2). Остальные исследуемые показатели крови находились в пределах нормальных значений.

В T1 до начала противовирусной терапии для определения исходного уровня психоэмоционального состояния пациентами обеих групп была выполнена методика «САН».

При прохождении опросника «САН» пациентами группы I итоговые балы находились в диапазоне нормальных значений: общий балл опросника «САН» 5,77 [5,53; 6,03], показатель «Самочувствие» 5,80 [5,60; 6,20], показатель «Актив-

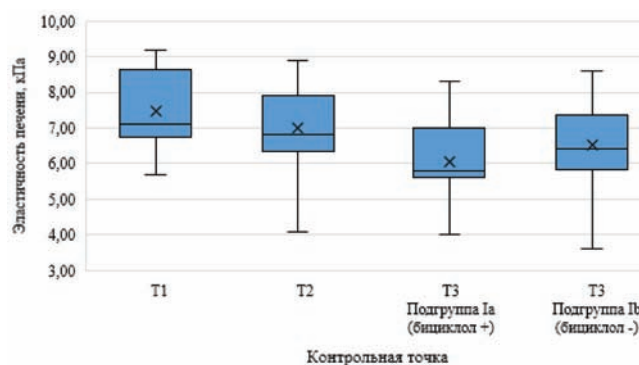


Рис. 1. Динамика коэффициента эластичности ткани печени (кПа) у пациентов с ХГС (F1 – 2) (Me [Q1; Q3])

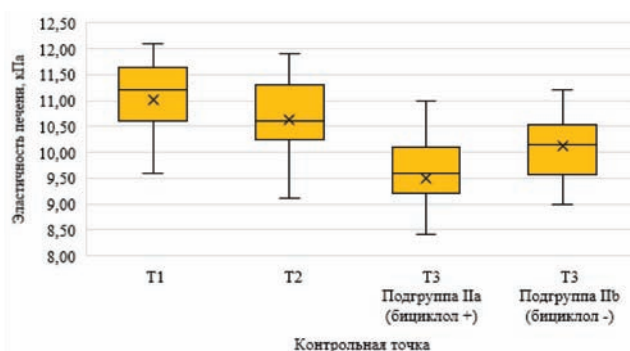


Рис. 2. Динамика коэффициента эластичности ткани печени (кПа) у пациентов с ХГС (F3) (Me [Q1; Q3])

ность» 5,30 [5,00; 5,60], показатель «Настроение» 6,10 [6,00; 6,20] (рис. 3). У пациентов группы II общий балл опросника «САН» составлял 5,13 [4,90; 5,30], показатель «Самочувствие» – 4,60 [4,50; 5,30], показатель «Активность» – 5,20 [5,10; 5,50], показатель «Настроение» – 5,40 [5,20; 5,50] (рис. 4). В данной группе показатель «Самочувствие» находился в диапазоне ниже нормальных значений. Сравнение данных опросника «САН» в группе I и группе II показало, что у пациентов с тяжелым ФП показатели были статистически значимо ниже, чем у пациентов с умеренным ФП ($p < 0,001$), за исключением критерия «Активность», значения которого были сопоставимы в обеих группах. Следует отметить,

Таблица 1

Динамика показателей крови у пациентов с ХГС (F1–2) (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контрольные точки			
	T1 Группа I (F1 – 2) (n=83)	T2 Группа I (F1 – 2) (n=83)	T3 Подгруппа Ia (F1 – 2) (n=61)	T3 Подгруппа Ib (F1 – 2) (n=22)
АлАТ	70,50 [61,40; 81,20]	62,80 [52,80; 75,10]*	32,40 [25,10; 47,30]*	48,90 [30,30; 69,80]**
АсАТ	44,10 [38,20; 49,70]	39,20 [31,80; 45,10]*	25,40 [19,40; 35,20]*	33,25 [29,40; 40,20]**
Тромб.	220,00 [207,00; 241,00]	224,00 [209,00; 251,00]	249,00 [235,00; 259,00]*	232,50 [226,00; 252,00]**
Фибр.	3,49 [2,87; 3,68]	3,62 [2,78; 3,82]	3,72 [3,64; 3,84]*	3,51 [2,96; 3,64]**

T-критерий Уилкоксона * $p < 0,05$ (T2 – T1, T3 – T1);

U-критерия Манна – Уитни ** $p < 0,05$ (T3 (подгруппа Ia) – T3 (подгруппа Ib)).

Динамика показателей крови у пациентов с ХГС (F3) (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контрольные точки			
	T1 Группа II (F3) (n = 41)	T2 Группа II (F3) (n = 41)	T3 Подгруппа IIa (F3) (n = 23)	T3 Подгруппа IIb (F3) (n = 18)
АЛАТ	114,20 [107,40; 117,80]	89,60 [81,60; 102,40]*	52,70 [47,80; 86,80]*	63,70 [55,30; 75,30]**
АсАТ	81,40 [76,10; 86,10]	58,30 [46,50; 72,80]*	35,40 [31,50; 51,80]*	43,75 [42,80; 51,60]**
Тромб.	175,00 [166,00; 186,00]	180,00 [176,00; 182,00]	194,00 [186,00; 203,00]*	184,00 [175,00; 188,00]**
Фибр.	2,84 [2,59; 3,05]	3,06 [2,82; 3,21]	3,37 [3,24; 3,61]*	3,25 [2,81; 3,38]

T-критерий Уилкоксона * $p < 0,05$ (T2 – T1, T3 – T1)

U-критерия Манна – Уитни ** $p < 0,05$ (T3 (подгруппа IIa) – T3 (подгруппа IIb)).

что в группе с умеренным ФП наименьшие значения получены у показателя «Активность», а у больных с тяжелым ФП – «Самочувствие».

В T2 при контрольном обследовании статистически значимой динамики эластичности пе-

чени не наблюдалось. При оценке лабораторных показателей крови отмечалась значимое уменьшение активности АЛАТ и АсАТ у пациентов как с умеренным, так и с тяжелым ФП ($p < 0,05$).

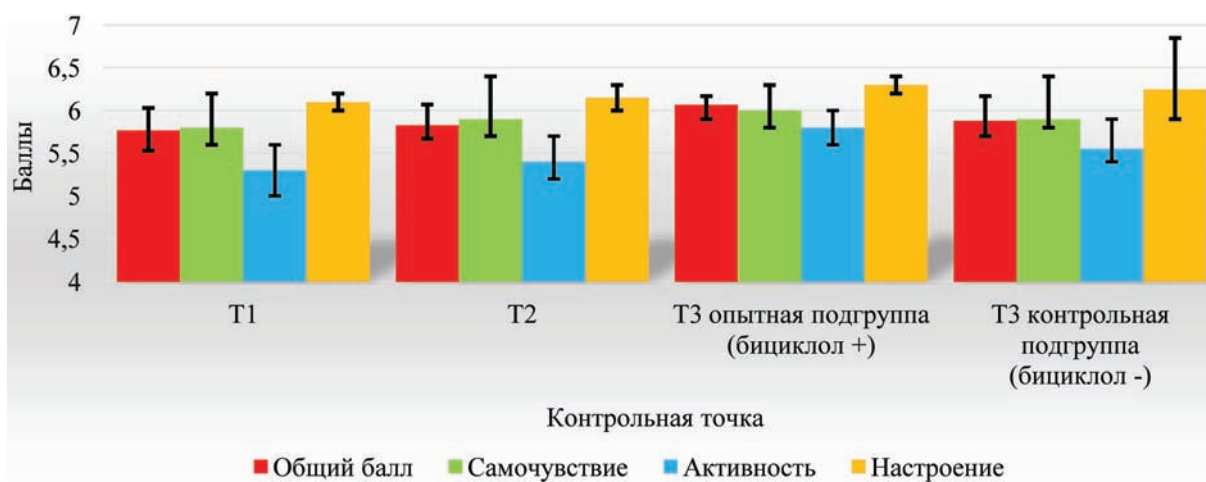


Рис. 3. Динамика показателей прохождения опросника «САН» у пациентов с ХГС (F1 – 2) (Me [Q1, Q3])

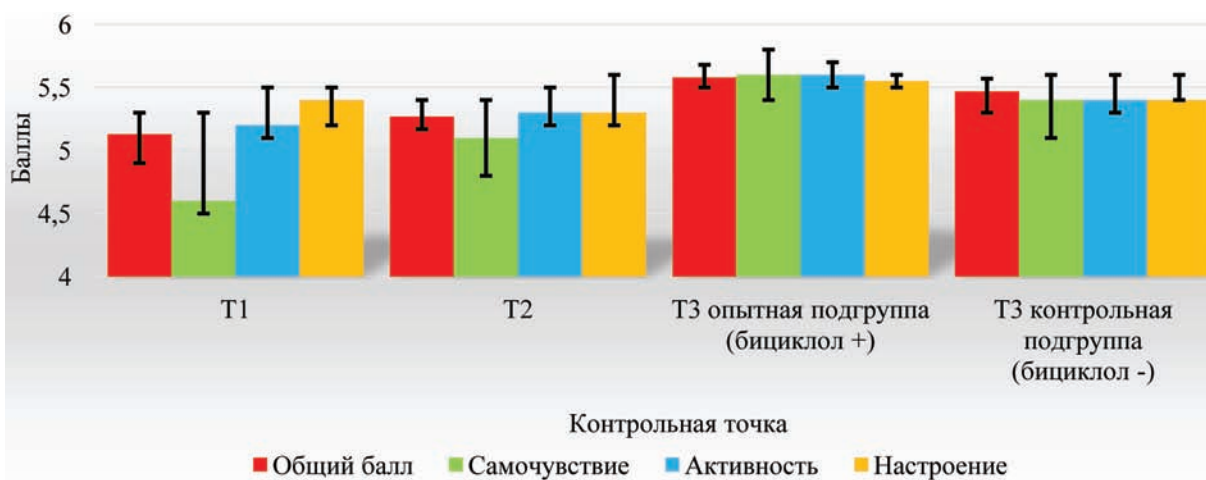


Рис. 4. Динамика показателей прохождения опросника «САН» у пациентов с ХГС (F3) (Me [Q1, Q3])

В Т2 у пациентов обеих групп при прохождении опросника «САН» наблюдалась тенденция к улучшению показателей. В Т2 у пациентов группы I с умеренным фиброзом печени при прохождении опросника «САН» отмечалось достоверное увеличение как общего бала за методику до 5,83 [5,67; 6,07] ($p < 0,001$), так и баллов по показателям: «Самочувствие» — до 5,90 [5,70; 6,40] ($p < 0,001$), «Активность» — до 5,40 [5,20; 5,70] ($p = 0,002$) и «Настроение» — до 6,15 [6,00; 6,30] ($p = 0,04$) (см. рис. 3). Схожая картина наблюдалась и в группе II у пациентов с тяжелым ФП. Выполнение методики «САН» выявило статистически значимое увеличение общего балла за тест до 5,27 [5,17; 5,40] ($p < 0,001$) и показателя «Самочувствие» — до 5,10 [4,80; 5,40] ($p < 0,001$) (см. рис. 4). Достоверных различий при оценке динамики показателей «Активность» и «Настроение» у пациентов с тяжелым ФП не выявлено ($p > 0,05$). Следует отметить, что в Т2 в группе с умеренным ФП наименьшее значение так же, как и в Т1, получены у показателя «Активность», а у больных с тяжелым ФП — «Самочувствие». При сравнении в Т2 результаты прохождения опросника САН были статистически значимо лучше в группе I по сравнению с группой II по всем анализируемым параметрам: как общего балла ($p < 0,001$), так и показателей «Самочувствие» ($p < 0,001$), «Активность» ($p = 0,03$) и «Настроение» ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствовали о том, что у больных ХГС и слабым/умеренным фиброзом печени после противовирусной терапии наблюдалось улучшение психоэмоционального состояния, однако у пациентов с тяжелым фиброзом печени наблюдаемая динамика была менее выражена.

При сравнении результатов эластографии печени в группе пациентов с умеренным ФП в Т3 с Т1 отмечалось статистически значимое снижение коэффициента эластичности ткани печени как у пациентов контрольной подгруппы — до 6,40 кПа [5,80; 7,40] ($p = 0,03$), так и у пациентов опытной подгруппы — до 5,80 кПа [5,60; 7,00] ($p = 0,008$) (см. рис. 1). При этом у пациентов, получавших бициклол после завершения ПВТ, снижение показателей жесткости печени было более выраженным ($p = 0,04$). В Т3 у пациентов из опытной подгруппы (Ia) наблюдалось статистически значимое уменьшение активности АлАТ до 32,40 МЕ/л [25,10; 47,30] ($p < 0,001$), АсАТ — до 25,40 МЕ/л [19,40; 35,20] ($p < 0,001$), увеличение количества тромбоцитов (ТРОМБ) до $249,00 \times 10^9/\text{л}$ [235,00; 259,00] ($p = 0,01$) и фибриногена (ФИБР) до 3,82 г/л [3,64; 3,94] ($p = 0,009$). В контрольной подгруппе Ib в Т3 отмечалось достоверное уменьшение активности АлАТ до 48,90 МЕ/л [30,30; 69,80] ($p = 0,02$) и АсАТ — до 33,25 МЕ/л [29,40; 40,20] ($p = 0,02$) и увеличение коли-

чества тромбоцитов до $232,50 \times 10^9/\text{л}$ [226,00; 252,00] ($p = 0,02$). Кроме того, при сравнении результатов общего анализа крови у пациентов контрольной Ia и опытной Ib подгрупп между собой наблюдалось статистически значимое различие количества тромбоцитов ($p = 0,047$), фибриногена ($p = 0,02$), активности АлАТ ($p = 0,004$) и АСТ ($p = 0,006$), что в целом свидетельствовало о более значимом снижении воспалительного процесса и коррекции фибротических изменений в ткани печени у пациентов с умеренным ФП, получавших бициклол.

Улучшение показателей коэффициента эластичности ткани печени, а также активности АлАТ, АсАТ, уровня фибриногена и тромбоцитов в опытной подгруппе сопровождалось более выраженным улучшением результатов прохождения опросника «САН» по сравнению с контрольной подгруппой.

Так, в группе с умеренным ФП после терапии бициклолом в Т3 в сравнении с Т2 при проведении опросника «САН» отмечалось достоверное увеличение общего балла до 6,07 [5,90; 6,17] ($p < 0,001$), показателей «Активность» — до 5,80 [5,60; 6,00] ($p < 0,001$) и «Настроение» — до 6,30 [6,20; 6,40] ($p < 0,001$) (см. рис. 3). При этом в контрольной подгруппе отмечалось статистически значимое улучшение только показателя «Активность» до 5,55 [5,40; 5,90] ($p = 0,003$). Также при сравнении с Т1 в опытной подгруппе наблюдалось достоверное улучшение общего бала ($p < 0,001$), показателей «Самочувствие» ($p = 0,002$), «Активность» ($p < 0,001$) и «Настроение» ($p < 0,001$), а в контрольной подгруппе отмечалось статистически значимое улучшение общего балла ($p < 0,001$), показателей «Самочувствие» ($p = 0,02$) и «Активность» ($p < 0,001$). При сравнении в Т3 результаты прохождения опросника САН были статистически значимо лучше в подгруппе Ia по сравнению с подгруппой Ib по итоговому баллу «САН» ($p = 0,04$) и показателю «Активность» ($p = 0,01$). В целом, полученные данные свидетельствовали об улучшении психоэмоционального состояния пациентов с ХГС и умеренным ФП после проведенной противовирусной терапии, при этом результаты прохождения опросника «САН» испытуемыми, которые получали бициклол после завершения ПВТ, показали более выраженное улучшение психоэмоционального состояния. В целом, полученные данные свидетельствовали об улучшении психоэмоционального состояния пациентов с ХГС и умеренным ФП после проведенной противовирусной терапии, при этом результаты прохождения опросника «САН» испытуемыми, которые получали бициклол после завершения ПВТ, показали более выраженное улучшение состояния, проявлявшееся в значимой положительной динамике показателей «Активность» и «Настроение» на фоне снижения

воспалительного процесса и регрессии фибротических изменений ткани печени.

В группе пациентов с ХГС и тяжелым ФП в Т3 по сравнению с Т1 отмечалось значимое снижение показателей плотности ткани печени как у пациентов контрольной подгруппы до 10,15 кПа [9,60; 10,50] ($p = 0,03$), так и у пациентов после терапии бициклолом до 9,60 кПа [9,20; 10,10] ($p = 0,007$) (см. рис. 2). При этом у пациентов после этиопатогенетической терапии снижение жесткости печени было достоверно более выражено ($p = 0,03$). У пациентов с тяжелым ФП подгруппы IIa отмечалось снижение активности АлАТ до 52,70 МЕ/л [47,80; 86,80] ($p < 0,001$), АсАТ – до 35,40 МЕ/л [31,50; 51,80] ($p < 0,001$) и увеличение количества тромбоцитов до $194,00 \times 10^9/\text{л}$ [186,00; 203,00] ($p = 0,03$), фибриногена – до 3,39 г/л [3,24; 3,61] ($p = 0,009$). При этом в подгруппе не получавших бициклол наблюдалось значимое снижение активности АлАТ до 63,70 МЕ/л [55,30; 75,30] ($p < 0,001$), АсАТ – до 43,75 МЕ/л [42,80; 51,60] ($p < 0,001$). Кроме того, сравнение лабораторных показателей пациентов подгруппы IIa и IIb между собой установило достоверное различие количества тромбоцитов ($p = 0,04$), активности АлАТ ($p = 0,006$) и АсАТ ($p = 0,009$), что также свидетельствовало о более выраженном снижении воспалительного процесса и коррекции фибротических изменений в ткани печени у пациентов с тяжелым ФП после терапии препаратом бициклол.

Сравнение опытной подгруппы IIa после терапии бициклолом с Т2 показало статистически значимое улучшение итогового балла «САН» до 5,58 [5,50; 5,68] ($p < 0,001$), показателей «Самочувствие» – до 5,60 [5,40; 5,80] ($p < 0,001$), «Активность» – до 5,60 [5,50; 5,70] ($p < 0,001$) и «Настроение» – до 5,55 [5,50; 5,60] ($p = 0,005$) (см. рис. 4). Кроме того, при сравнении результатов прохождения опросника «САН» пациентами опытной подгруппы с Т1 также было выявлено достоверное улучшение всех наблюдаемых показателей ($p < 0,001$). В то же время в контрольной подгруппе сравнение результатов методики «САН» с Т2 выявило статистически значимое улучшение только итогового балла «САН» до 5,47 [5,30; 5,57] ($p = 0,002$) и показателя «Самочувствие» до 5,40 [5,10; 5,60] ($p = 0,002$), а значения показателей «Активность» и «Настроение» достоверно не изменились ($p > 0,05$). При этом сравнение результатов прохождения опросника «САН» пациентами подгруппы IIb в Т3 с Т1 показало статистически значимое улучшение итогового балла ($p < 0,001$), а также показателя «Самочувствие» ($p = 0,002$). При сравнении в Т3 результаты прохождения опросника САН были статистически значимо лучше в подгруппе IIa по сравнению с подгруппой IIb по итоговому баллу «САН» ($p < 0,001$) и

показателям «Активность» ($p = 0,03$) и «Настроение» ($p = 0,04$). В целом, полученные данные свидетельствовали об улучшении психоэмоционального состояния пациентов с ХГС и тяжелым ФП после проведенной противовирусной терапии, при этом результаты прохождения опросника «САН», а также динамика оцениваемых лабораторных показателей, медианных значений коэффициента эластичности ткани печени у пациентов, которые получали в периоде наблюдения препарат бициклол, показали более выраженное улучшение по сравнению с контрольной подгруппой. Полученные результаты указывали на улучшение психоэмоционального состояния на фоне снижения воспалительных процессов и фибротических изменений печеночной ткани у пациентов с тяжелым ФП после терапии препаратом бициклол.

Заключение

Несмотря на эффективность современных схем противовирусной терапии, у пациентов с хроническим гепатитом С на доцирротических стадиях даже после достижения устойчивого вирусологического ответа могут сохраняться признаки когнитивных нарушений, которые требуют адекватной и своевременной коррекции. Печеночная энцефалопатия, которая в данном случае, как правило, проявляется в виде латентной ее формы, в том числе сопровождается ухудшением психоэмоционального состояния, что может привести к изменениям волевого, поведенческого и эмоционального характера, которые негативно влияют как в целом на работоспособность человека, так и на отдельные виды деятельности, преимущественно операторского профиля.

Эффективная противовирусная терапия способствовала улучшению результатов прохождения опросника «САН» у пациентов с ХГС как с умеренным, так и с тяжелым ФП, в основном за счет улучшения параметра «Самочувствие». Однако применение препарата бициклол в течение 12 недель после завершения противовирусного лечения за счет потенцирования противовоспалительного и антифибротического эффектов, проявлявшихся в виде снижения показателей жесткости печени и улучшения таких лабораторных параметров, как активность АлАТ, АсАТ, уровень фибриногена и тромбоцитов, приводило к улучшению детоксикационной функции печени и, как следствие, к более значимому положительному изменению психоэмоционального состояния пациентов, о чем свидетельствовало улучшение всех исследуемых показателей методики «САН».

Литература

1. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастро-

энтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Нагибина, Т.М. Коваленко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7, № 1. — С. 78–85.

2. Pawlowsky, J. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / J. Pawlowsky, F. Negro, A. Aghemo, M. Berenguer et al. // *Journal of Hepatology*. — 2020. — Vol. 73. — P. 1170-1218.

3. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, С.М. Захаренко и др. // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 6-13.

4. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, К.В. Козлов. — СПб.: «Контраст», 2019. — 148 с.

5. Саулевич, А.В. Клинико-экспериментальное обоснование коррекции дисбиоза кишечника у больных вирусными циррозами печени: Автореф. Дис. канд. мед. наук / А. В. Саулевич; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. — СПб., 2019. — 18 с.

6. Военно-полевая терапия. Национальное руководство / под редакцией Е.В. Крюкова — Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2023. — 736 с

7. Bajaj, J. S. Hepatic encephalopathy: Classification and treatment / J.S. Bajaj // *Journal of hepatology*. — 2021. — Vol. 68. — P. 838-839.

8. Богомолов, П.О. Латентная печеночная энцефалопатия у пациентов с минимальным фиброзом печени / П.О. Богомолов, А.О. Буверов, О.В. Уварова, М.В. Мациевич // *Медицинский совет*. — 2016. — №10. — С. 164-167.

9. Xiaoqin, H. Depression and Chronic Liver Diseases: Are There Shared Underlying Mechanisms? / H. Xiaoqin, L. Xiaoyun, Y. Yongqiang // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. — 2017. — Vol. 10. — P. 134.

10. Красавцев, Е.Л. Качество жизни, уровень тревоги и суицидальный риск пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени / Е.Л. Красавцев, А.Л. Свентичкая // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2017. — №. 3 (53). — С. 68-73.

11. Филиппова, Л.П. Психовегетативные особенности у больных циррозом печени / Л.П. Филиппова, Э.И. Белобородова, Е.В.Белобородова и др. // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2011. — Т. 10. — №. 6. — С. 130-136.

12. Маевская, М.В. Бициклол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени / М.В. Маевская, Н.И. Гейвандова, М.К. Прашнова, Т.А. Ильчишина и др. // *Медицинский совет*. — 2020. — № 15. — С. 78-89.

13. Пирогова, И.Ю. Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования / И.Ю. Пирогова, С.В. Яковлева, Т.В. Неуймана, С.П. Сиинцин, В.С. Чулков, Т.Н. Шамаева // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2018. — Т. 4, № 28. — С. 66-75.

14. Жданов, К.В. Оценка когнитивных нарушений и возможности их коррекции у крыс линии Wistar с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени / К.В. Жданов, С.М. Захаренко, А.В. Саулевич, К.В. Козлов, Р.М. Мухтаров [и др.] // *Лечение и профилактика*. — 2021. — Т. 11, № 3. — С. 25-32.

15. Карелин, А.А. Большая энциклопедия психологических тестов / А.А. Карелин. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.

16. Мещеряков, Б.Г. Большой психологический словарь / Мещеряков Б. Г., Зинченко В. П. — Москва.: АСТ, 2008. — 811 с.

17. Мухтаров, Р.М. Применение бициклола в терапии умеренного фиброза печени на фоне хронического гепа-

тита С / Р.М. Мухтаров, К.В. Жданов, К.В. Козлов, М.Ю. Копоть, Н.А. Наливкина // *Журнал инфектологии. Материалы VIII конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням*. — 2022. — Т. 14, № 2, S1. — С. 87-88.

References

1. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M.S. Zhigalova S.B., Kicenko E.A. et al. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniyu fibroza i cirroza pecheni i ih oslozhnenij. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2021; 31(6): 56–102 (in Russian).

2. J. Pawlowsky, F. Negro, A. Aghemo, M. Berenguer et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*. 2020; 73: 1170-1218.

3. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zaharenko S.M. et al. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10(4): 6-13 (in Russian).

4. Zhdanov K.V., Kozlov K.V. Virusnye gepatity. Saint Petersburg: «Kontrast»; 2019. 148 s (in Russian).

5. Saulevich A.V. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie korrekcii disbioza kishechnika u bol'nyh virusnymi cirrozami pecheni. Saint Petersburg: Military Medical Academy; 2019. 18 s (in Russian).

6. Kryukov E.V. Voenno-polevaya terapiya. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: «GEOTAR-Media»; 2023. 736 s (in Russian).

7. J.S. Bajaj. Hepatic encephalopathy: Classification and treatment. *Journal of hepatology*. 2021; 68: 838-839.

8. Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Uvarova O.V., Macievich M.V. Latentnaya pechenochnaya encefalopatiya u pacientov s minimal'nym fibrozom pecheni. *Medicinskij sovet*. 2016; 10: 164-167 (in Russian).

9. H. Xiaoqin, L. Xiaoyun, Y. Yongqiang. Depression and Chronic Liver Diseases: Are There Shared Underlying Mechanisms? *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017; 10: 134.

10. Krasavcev E.L., Sventickaya A.L. Kachestvo zhizni, uroven' trevogi i suicidal'nyj risku pacientov s hronicheskim gepatitom S i cirrozom pecheni. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2017; 3(53): 68-73 (in Russian).

11. Filippova L.P., Beloborodova E.I., Beloborodova E.V. et al. Psihovegetativnye osobennosti u bol'nyh cirrozom pecheni. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2011; 10(6): 130-136 (in Russian).

12. Maevskaya M.V. Gejvandova N.I., Prashnova M.K., Il'chishina T.A. et al. Biciklol v lechenii pacientov s hronicheskimi diffuznymi zabolevaniyami pecheni. *Medicinskij sovet*. 2020; 15: 78-89 (in Russian).

13. Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neujmana T.V., Siincin S.P., Chulkov V.S., Shamaeva T.N. Effektivnost' i bezopasnost' Biciklola pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: rezul'taty kogortnogo issledovaniya. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2018; 4(28): 66-75 (in Russian).

14. Zhdanov K.V., Zaharenko S.M., Saulevich A.V., Kozlov K.V., Mukhtarov R.M. et al. Ocenka kognitivnyh narushenij i vozmozhnosti ih korrekcii u krys linii Wistar s inducirovannym tyazhelym fibrozom i cirrozom pecheni. *Lechenie i profilaktika*. 2021; 11(3): 25-32 (in Russian).

15. Karelin A.A. Bol'shaya enciklopediya psihologicheskikh testov. Saint Petersburg: Foliant; 2011. 304 s (in Russian).

16. Meshcheryakov B.G. Zinchenko V. P. Bol'shoj psihologicheskij slovar'. Moskva: AST; 2008. 811 s (in Russian).

17. Mukhtarov R.M., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Kopot' M.Yu., Nalivkina N.A. Primenenie biciklola v terapii umerennogo fibroza pecheni na fone hronicheskogo gepatita S. *Zhurnal infektologii*. 2022; 14(2): 87-88 (in Russian).

Авторский коллектив:

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

Мухтаров Руслан Маратович – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-911-035-34-37, e-mail: kadetokk1@yandex.ru

Жданов Константин Валерьевич – директор Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

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

Саулевич Андрей Валерьевич – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., тел.: +7-911-753-54-18, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Ляшенко Юрий Иванович – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-911-920-69-41, e-mail: kadetokk1@yandex.ru

Буланьков Юрий Иванович – доцент, начальник центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-911-244-39-92, e-mail: kadetokk1@yandex.ru



ПРОПАГАНДА ВАКЦИНАЦИИ В РОССИИ: ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

А.В. Басова^{1,2}, Г.Н. Комкова¹, Е.Н. Тогузаева¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, Россия

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Vaccination promotion as a responsibility of the russian authorities

A.V. Basova^{1,2}, G.N. Komkova¹, E.N. Toguzayeva¹

¹Saratov State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Резюме

Проведен аналитический обзор нормативно-правовых актов и научной литературы по проблеме приверженности населения к вакцинопрофилактике и развитию позитивной пропаганды вакцинации в России.

Исследована реализация пропаганды вакцинации в России как важнейшего инструмента психологического воздействия на общественную приверженность к активной иммунопрофилактике инфекционных заболеваний, а также полномочия органов власти России по осуществлению такой пропаганды. Выявляются причины, не позволяющие гражданам осознать необходимость вакцинации и способы преодоления «прививочного нигилизма».

Цель: провести анализ возможных путей совершенствования пропаганды вакцинации, как со стороны общественных организаций, так и со стороны органов власти России, деятельность которых призвана обеспечить эффективность мотивации к вакцинации в России.

Материалы: научные публикации и национальные нормативно-правовые акты по данной проблематике.

Методы: общенаучные методы познания (анализ, синтез, обобщение) позволили всесторонне рассмотреть социально-правовую обоснованность пропаганды вакцинации в России; формально-юридический метод, заключающийся в анализе действующих норм права, юридических понятий и определений, который стал основой для исследования правовых норм, регулирующих особенности проведения пропаганды вакцинации представителями органов власти, работниками здравоохранения и лидерами общественного мнения, а также позволил предложить меры по совершенствованию законодательства по данному вопросу.

Результаты: установлена фрагментированность пропаганды вакцинации органами власти, общественными организациями, несовершенство её правового регулирования, отсутствие ответственных органов государственной власти за её осуществление, а также положительная взаимосвязь между проведением пропаганды вакцинации и охватом населения активной иммунопрофилактикой болезней.

Abstract

Introduction. An analytical review of regulatory legal acts and scientific literature on the problem of public adherence to vaccination prevention and the development of positive vaccination propaganda in Russia has been conducted.

The article examines the implementation of vaccination propaganda in Russia as the most important tool for psychological influence on public commitment to active immunoprophylaxis of infectious diseases, as well as the powers of Russian authorities to carry out such propaganda. The reasons that prevent citizens from realizing the need for vaccination and ways to overcome "vaccination nihilism" are identified.

Materials: scientific publications and national regulatory legal acts on this issue.

Methods: general analytical methods of cognition (analysis, synthesis, generalization) made it possible to comprehensively consider the socio-legal validity of vaccination propaganda in Russia; a formal legal method consisting in the analysis of current legal norms, legal concepts and definitions, which became the basis for the study of legal norms governing the specifics of vaccination propaganda by government officials, health workers and the leaders of public opinion, and also allowed to propose measures to improve legislation on this issue.

Results. The fragmentation of vaccination propaganda by authorities and public organizations, the imperfection of its legal regulation, the absence of responsible government authorities for its implementation, as well as the positive relationship between vaccination propaganda and the coverage of the population by active immunoprophylaxis of diseases has been established.

Conclusion. Solving the identified problems in the mechanism of vaccination promotion in Russia by the authorities, as well as providing the Russian population with up-to-date information based on the results of evidence-based medicine about the benefits and minor risks of vaccination, will contribute to a more effective implementation of the authorities' powers to create a culture of responsible attitude of citizens to their health.

Заключение: решение выявленных проблем в механизме пропаганды вакцинации в России органами власти, а также доведение до российского населения актуальной информации, основанной на результатах доказательной медицины о преимуществах и незначительных рисках вакцинации будет способствовать более эффективной реализации полномочий органов власти по формированию культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью.

Ключевые слова: вакцинация, пропаганда, органы власти, полномочия, социальная реклама, иммунопрофилактика, позитивная пропаганда вакцинации.

Введение

Одним из фундаментальных достижений медицины является вакцинация от инфекционных заболеваний, которая направлена на достижение профилактики в личных и общественных целях, особенно в отношении малолетних детей, иммунная система которых не сформирована. Некоторые инфекционные заболевания не имеют эффективного специфического лечения (полиомиелит, столбняк, корь), характеризуются тяжелым течением, высокой инвалидизацией и смертностью заболевших. Высокая приверженность населения к вакцинации способна решить сразу несколько важных задач: предупреждение смертельных случаев и тяжёлых исходов инфекционных заболеваний; защита от осложнений в случаях болезни; формирование коллективного иммунитета для защиты ослабленных и больных людей, которым противопоказана вакцинация [1].

Вместе с тем, во всем мире, в том числе и в России, отмечается негативное явление — массовый отказ от вакцинации граждан по религиозным и иным личным мотивам, что приводит к вспышкам вакциноуправляемых заболеваний. В 2023 г. в нашей стране существенно увеличилась заболеваемость корью и коклюшем. Только за 2023 г. было выявлено 52 783 случая коклюша и 13 083 случая заболевания корью. Новый всплеск болезней обусловлен увеличением количества непривитых к данным инфекциям граждан, большим количеством непривитых мигрантов и беженцев, развитием антипрививочного лобби [2].

Причины возникновения такого социального явления, как негативное отношение к вакцинации, многообразны и связаны, прежде всего, с низкой эффективностью пропаганды положительного влияния вакцинации на общественное здоровье населения. Сомнения в сознании людей в необходимости прививок обусловлены недостаточной информированностью населения о важности и целесообразности вакцинации для индивидуального здоровья, страхами развития поствакцинальных осложнений, фактом, что вакцинация — неиде-

Key words: vaccination, propaganda, authorities, authorities, social advertising, immunoprophylaxis, positive vaccination propaganda.

альная мера защиты, так как заболеваемость среди привитых гриппом составляет заметную долю среди общего числа переболевших за сезон [3].

К числу причин отказа от вакцинации следует отнести значительное снижение числа случаев вакциноуправляемых болезней по сравнению с прошлым веком, развитие модных альтернативных способов профилактики инфекционных болезней с помощью витаминов и биологически активных добавок, которые не могут защитить от инфекций, включенных в Национальный календарь обязательных прививок. Широкое распространение «прививочный нигилизм» получил в период пандемии COVID-19. Во время проведения вакцинации от коронавирусной инфекции среди антиваксеров была распространена абсурдная идея чипирования населения с помощью прививок. Кроме того, признание автономии и свободы пациентов при получении медицинской помощи привело к неверному истолкованию некоторыми пациентами неограниченности их прав, что позволяет им полностью отрицать обоснованность правовой регламентации вакцинации. Все большее распространение получает идея автономизации личности, приоритета собственных прав над правами других лиц и коллективов.

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, множество доводов противников вакцинации лишены научной поддержки и квалифицируются как тревожное и опасное заблуждение. Недоверие к вакцинации включено экспертами в список десяти глобальных угроз для здоровья населения [4].

Статистическое исследование оснований принятия отрицательных решений в отношении вакцинации детей среди отказавшихся от прививок родителей свидетельствует о наличии у них заблуждений в данных вопросах. Так, из 1021 «отказника» 20,5±1,3% решение принимали, исходя из своего опыта и рассказов других родителей о последствиях прививок, 42,6±1,5% ориентировались только на информацию из Интернета, а 36,9±1,5% родителей, основывались по прочитанной инфор-

мации и консультации с участковым врачом-педиатром [5]. Следовательно, большинство родителей не способны самостоятельно правильно анализировать полученную в Интернете и других источниках информацию о безопасности вакцинации, а врачи-педиатры не имеют достаточной мотивации к формированию у населения приверженности к вакцинации.

Исследования отношения к вакцинации медицинских работников также свидетельствуют о распространении сомнений в отношении безопасности вакцин и среди них, что требует повышения квалификации врачей различных специальностей по иммунопрофилактике, утверждения алгоритмов общения с населением по приверженности вакцинации, развития новых форм подачи информации населению с использованием официальных сайтов [6].

Ключевая проблема феномена антивакцинаторства — недостаточная информированность населения в вопросах эффективности и безопасности вакцинации, а также массовое распространение недостоверной информации по данному вопросу.

Кроме того, несовершенство российского законодательства, регулирующего вопросы вакцинации населения, способствует развитию вышерассмотренного феномена. Положения Федерального закона от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» [7] весьма противоречивы в вопросах установления обязанности населения осуществлять вакцинацию. Часть 2 ст. 9 и ч. 3 ст. 10 устанавливают обязательную вакцинацию детского и взрослого населения в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям. По эпидемическим показаниям вакцинация проводится при опасности распространения инфекционных заболеваний. Категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации, утверждены Приказом Минздрава РФ в Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Однако обязательность это условная, поскольку ч. 2 ст. 11 Закона предписывает предварительное информированное добровольное согласие лица на проведение вакцинации в письменной форме, в том числе в отношении несовершеннолетних до момента наступления их правосубъективности по данному вопросу — достижения возраста 15 лет. Статья 5 Закона закрепляет возможность отказа от профилактических прививок независимо от оснований их проведения, тогда как обязательная вакцинация подразумевает бесспорность ее осуществления в отношении себя и детей без возможности её отрицания.

Юридическая обязанность обеспечивается исключительно государственным принуждением,

но в отношении отказа от вакцинации без уважительных причин в российском законодательстве не установлена мера юридической ответственности лиц, следовательно, обязательность прохождения вакцинации имеет декларированный характер.

Часть 2 ст. 5 рассматриваемого закона устанавливает некоторые последствия отказа от вакцинации для граждан: 1) запрет на выезд в страны, где требуются определенные профилактические прививки в соответствии с международными соглашениями и медико-санитарными нормами; 2) временный отказ в приеме в оздоровительные и образовательные организации в случаях развития массовых инфекционных заболеваний и риска эпидемий; 3) отказ в приеме на работу или отстранение от работы, выполнение которой имеет риск заболевания инфекционными болезнями. Перечень таких работ установлен постановлением Правительства Российской Федерации.

Последствия отказа от прививок не являются всеобщими, применяются избирательно, не охватывают всех субъектов правоотношений, отказавшихся от прививок, носят более регулятивный, а не принудительный характер.

Рассмотренные проблемы антивакцинаторства необходимо решать с помощью позитивной пропаганды вакцинации, расширяя возможности ее включения в правовое поле, обеспечив правовыми стимулами и запретами пропаганды деструктивного характера (пропаганды антивакцинаторства). Распространение позитивной пропаганды в совокупности с последствиями отказа от вакцинации в виде запретов и ограничений может дать максимально положительный эффект, учитывая то, что в кризисные моменты государства, которыми может стать и внезапное распространение инфекции, резко возрастает уровень недоверия к власти, что влечет за собой в том числе и отрицание важности вакцинации. Именно в этот период важно усилить позитивную пропаганду вакцинации и проводить ее системно, подчеркивая ее ценностно-смысловой компонент. На личность с помощью закрепления в нормах права обязанности пропаганды вакцинации должно оказываться как социально-регулятивное, так и юридико-психологическое воздействие. В результате такого воздействия через позитивную пропаганду граждане должны уметь оценивать сложившуюся ситуацию с вакцинопрофилактикой с учетом правовых критериев. Нацеленная на общественно-полезный результат позитивная пропаганда вакцинации сможет выполнять не только просветительскую и информационную, но и стабилизирующую, и превентивную функции, однако важным представляется для усиления такого эффекта введение юридической ответственности за противоположный деструк-

тивный вид пропаганды — пропаганду антивакцинаторства.

Таким образом, обозначенные проблемы необходимо решать восстановлением доверия российского населения к вакцинации, активизацией деятельности органов власти по предупреждению распространения антивакцинационных представлений с помощью позитивной пропаганды вакцинации, а также изменением действующего законодательства.

Цель исследования — провести анализ возможных путей совершенствования пропаганды вакцинации, как со стороны общественных организаций, так и со стороны органов власти России, деятельность которых призвана обеспечить эффективность мотивации к вакцинации в России.

Материалы и методы исследования

Общеаналитические методы познания (анализ, синтез, обобщение) позволили всесторонне рассмотреть социально-правовую обоснованность пропаганды вакцинации в России; формально-юридический метод, заключающийся в анализе действующих норм права, юридических понятий и определений, стал основой для исследования правовых норм, регулирующих особенности проведения пропаганды вакцинации представителями органов власти, работниками здравоохранения и лидерами общественного мнения, а также позволил предложить меры по совершенствованию законодательства по данному вопросу.

Результаты исследования и обсуждение

Под позитивной пропагандой следует понимать формирование положительных установок общественного мнения и жизненной позиции граждан в интересах государства, общества и человека по социально-значимым целям путем продвижения определенных идей через различные средства коммуникации [8].

Пропаганда вакцинации в России, конечно, осуществляется, но она носит несистемный, фрагментированный характер. Ее осуществляют различные структуры: медицинские организации, органы публичной власти, общественные организации, средства массовой информации.

Специализированным видом пропаганды преимущественно занимаются медицинские работники первичного звена. Так, пропаганду профилактики инфекционных заболеваний среди родителей несовершеннолетних пациентов осуществляют врачи-педиатры, оказывающие первичную медико-санитарную помощь в поликлиниках, однако им катастрофически не хватает времени на данный вид деятельности во время приема пациентов.

Если обратиться к отраслевым стандартам времени на прием одного пациента, которые утверждены п. 3 Приказа Минздрава РФ № 290н, врачи-педиатры участковые должны осуществлять прием ребенка за 15 мин, в которые включено время не только на осмотр пациента, но и на письменное оформление документации, проведение разъяснительных бесед о важности профилактики заболеваний, в том числе инфекционных по средствам вакцинации. Длительность повторного посещения составляет 70–80% от первичного времени. Это 10–12 мин, из которых на заполнение документации отведено 5–6 мин (35% от времени приёма пациента). Если на поликлиническом участке высокая плотность проживания или высокая заболеваемость населения, то применяются корректирующие коэффициенты. В таких случаях фактическое время приема ребенка может составлять всего 9 мин при первичном посещении доктора, 4–5 мин при повторном [9]. Низкие отраслевые стандарты времени на прием одного пациента не позволяют врачам осуществлять пропаганду профилактики инфекционных заболеваний системно.

Кроме того, дефицит кадров в первичном звене системы здравоохранения, особенно в отдалённых от крупных городов населенных пунктах (городских и сельских) [10], не позволяет широко разворачивать агитационные кампании медицинским работникам.

В связи с этим разделяем точку зрения, что одним из эффективных способов управления социальным поведением населения в сфере вакцинации является пропаганда в российском медиапространстве. При этом как можно больше необходимо использовать позитивных стимулов к вакцинации, поскольку фокус на агрессивную агитацию, акцентирующийся на негативных сторонах отказа от вакцинации, может иметь обратный эффект [11].

Математические расчёты результативности пропаганды прививочных кампаний доказали значительное увеличение числа граждан, осознанно осуществивших вакцинацию [12], что требует поощрения таких кампаний со стороны государства.

Пропагандирующая информация может содержать как прямые призывы к вакцинации, так и косвенную аргументацию, выраженную через демонстрацию последствий отказа от прививок с точки зрения нравственной и юридической ответственности [13].

Пропаганда вакцинации, по нашему мнению, должна сочетаться с просвещением населения о важности вакцинации как для граждан, особенно несовершеннолетних, так и для общественных целей, поэтому нельзя абсолютно исключать демонстрацию возможных последствий отказа от активной иммунопрофилактики, особенно в отношении детей.

Пропаганда вакцинальной активности населения от тех или иных инфекционных заболеваний должна осуществляться социальной рекламой. Понятие социальной рекламы определено п. 1 ч. 1 ст. 3 Федерального закона «О рекламе», под которой он понимает информацию, распространяемую любым способом, в любой форме и с использованием любых средств, адресованную неопределенному кругу лиц и направленную на достижение благотворительных и иных общественно полезных целей, а также обеспечение интересов государства. Статья 10 Закона для рекламодателей определяет квоту 5% для социальной рекламы, которая может размещаться в печатных изданиях, уличных рекламных конструкциях, в теле- и радиопрограммах, на интернет-сайтах. Оператора социальной рекламы утверждает Правительство РФ [14].

Однако на законодательном уровне в России регламентирована лишь пропаганда донорства крови, на что указывается в ст. 6 Федерального закона РФ от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов». Пропаганду донорства крови и ее компонентов осуществляют Министерство здравоохранения РФ и его региональные органы, Федеральное медико-биологическое агентство России, медицинские организации. Органам местного самоуправления, осуществляющим полномочия в сфере охраны здоровья, рекомендуется осуществлять мероприятия по пропаганде донорства крови и ее компонентов за счет средств местных бюджетов [15].

На федеральном уровне пропаганда вакцинации урегулирована по большей части в контексте пропаганды здорового образа жизни, как бы включаясь в указанное понятие и изредка самостоятельно перечисляется среди мер и мероприятий профилактического характера (пример тому — часть 1 ст. 29 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения») [16]. Отдельно, дифференцированно от других видов пропаганды внимание законодатель ей не уделяет, лишь в некоторых подзаконных актах можно встретить указание на обязанность принять меры по пропаганде вакцинопрофилактики [17].

Некоторый всплеск нормативного регулирования в сфере пропаганды вакцинации наблюдался в период распространения коронавирусной инфекции, однако такая правотворческая деятельность была характерна только для регионов и характеризовалась подзаконным регулированием, чаще на уровне актов главного санитарного врача.

Поскольку для повышения эффективности такой деятельности, как пропаганда вакцинопрофилактики, необходим ее системный характер, то положительной практикой нам видится включение такой обязанности в акты местного концеп-

туально-стратегического характера. Так, например, пропаганда среди молодежи прохождения профилактических мероприятий и вакцинаций закреплена как системная мера по сохранению здоровья молодежи в Концепции работы с молодежью на территории муниципального образования «Город Саратов» [18]. Такая мера представляется своевременной и необходимой, что требует ее распространения на все муниципальные образования и субъекты Российской Федерации, тем более что в новую редакцию п. «ж» ст. 72 Конституции к полномочиям органов публичной власти субъектов РФ входит «формирование культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью» [19].

Представляется, что в Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» [20] также необходимо определить уполномоченный государственный орган, в компетенцию которого непосредственно входило бы решение вопросов пропаганды вакцинации. Ввиду важности данной организационной работы Министерство здравоохранения РФ должно координировать и планировать данную работу.

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) осуществляет федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, в том числе по вакциноуправляемым инфекционным заболеваниям. Следовательно, пропаганду вакцинации необходимо отнести и к ее полномочиям. Способствовал бы популяризации вакцинации заказ Правительства РФ на размещение социальной рекламы, в том числе по телевидению в тематических программах с высоким рейтингом просмотра, посвященных пропаганде методов и средств сохранения и укрепления общественного здоровья по средствам вакцинации.

Нельзя сказать, что социальная реклама вакцинации Роспотребнадзором не осуществляется. На его сайте ведется санитарный проект «Санитарный щит страны — безопасность для здоровья», в который включены различные аспекты вакцинации, ревакцинации взрослых и детей [21]. Однако они не транслируются на широкую аудиторию, имеют текстовую форму представления информации, которая в информационном обществе мало востребована и не воспринимается большинством населения. Молодые люди, подлежащие вакцинации и имеющие малолетних детей, всё чаще предпочитают визуальные и аудиовизуальные материалы, которые легче ими усваиваются и запоминаются.

Пропаганда вакцинации включает в себя последовательность хорошо спланированных сообщений, распространяемых в течение длительного периода времени [22], причем на широкую аудиторию, поэтому очевидна невысокая эффективность

пропаганды вакцинации на сайте Роспотребнадзора. Социальная реклама вакцинации должна содержать визуальные элементы (изображения, инфографику, видео, анимацию), что больше привлекает внимание населения, позволяет донести информацию более динамично и эмоционально, способствует эффективному формированию психологических установок приверженности к вакцинации. Каналами распространения (средствами) социальной рекламы должно быть телевидение, новостные сайты, социальные сети с учетом запросов современного общества.

Информационные ролики должны представлять информацию сжато, но полно и достоверно, что требует взаимодействия Министерства здравоохранения и операторов социальной рекламы, осуществляющих создание видеороликов для позитивной пропаганды вакцинации.

При этом важно предоставлять разнообразную и актуальную информацию, чтобы поддерживать интерес аудитории к вакцинации, но нельзя постоянно транслировать негативные стороны отказа от нее. Такую информацию лучше представлять нечасто при эпидемическом благополучии, отсутствии вспышек инфекций и эпидемий. Однократное предоставление такой информации может быть более эффективным, чем многократное её повторение, поскольку оно является одним из инструментов пропаганды вакцинации, но не единственным и не всегда самым эффективным.

Заключение

Таким образом, феномен массового снижения приверженности граждан к вакцинации (антивакцинаторство) представляет собой социально негативное общественное явление, заключающееся в неправомерном отказе от прививок в отношении себя и своих детей. Антивакцинаторство развивается на основе ошибочных психологических установок граждан, касающихся неэффективности, чрезмерной опасности и нелегитимности вакцинации, которые могут быть изменены посредством массовой позитивной пропаганды вакцинации, что находит свое статистическое подтверждение. Политика органов государственной власти по пропаганде вакцинации должна быть направлена на своевременное предоставление населению достоверной информации, развеивание мифов и заблуждений относительно негативных последствий вакцинации. В рамках повышения эффективности борьбы с антивакцинаторством, оказывающим дестабилизирующее влияние на общество и идущим в разрез с интересами государства, представляется оправданным на современном этапе развития российского общества ввести юридическую ответственность за пропаганду антивакцинаторства. Более предпочтительной в данном случае видится

закрепление административной ответственности в КоАП РФ, тем более что за последние 3 года таких положительных примеров введения новых запретов различных деструктивных для общества видов пропаганды было немало (последний из них — запрет пропаганды отказа от деторождения). Такая новая норма логично была бы встроена в главу 6 КоАП РФ, которая посвящена административным правонарушениям, посягающим на здоровье, санитарно-эпидемиологическое благополучие населения и общественную нравственность. В новой норме следует предусмотреть административную ответственность за пропаганду антивакцинаторства, выразившуюся в распространении информации, направленной на обоснование и (или) оправдание отказа от вакцинопрофилактики, либо навязывании информации об отказе от вакцинации. Отягчать такую ответственность может наличие критерия совершения данного действия посредством информационно-телекоммуникационной сети «Интернет». Такие меры значительно повысят эффективность позитивной пропаганды вакцинации.

Под позитивной пропагандой вакцинации предлагаем понимать формирование психологических установок значимости вакцинации, доверия к ней как медицинскому вмешательству, его безопасности и эффективности у большинства российских граждан, формирование приверженности российского населения к активной иммунопрофилактике посредством целенаправленной и систематической деятельности органов публичной власти и гражданского общества по распространению научных, правовых, нравственных взглядов о важности вакцинации в личных и общественных целях. Способы повышения эффективности пропаганды вакцинации в рамках действующего законодательства многообразны, но не всегда используются в полной мере (от точечного информирования целевых групп до добровольческих социальных инициатив по популяризации отдельных видов вакцин, как это было в период распространения COVID-19).

Необходимо масштабирование работы по пропаганде вакцинации в Российской Федерации с развитием проектов, направленных на её популяризацию в стране. Координация проектов должна осуществляться Министерством здравоохранения РФ, а Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) необходимо назначить ответственной за реализацию пропаганды вакцинации в российском обществе.

Формирование грамотной социальной рекламы на тему вакцинации может стать надежным инструментом для формирования положительного общественного мнения по данному вопросу в России.

Решение выявленных проблем совершенствования пропаганды вакцинации в России органами власти, а также доведение до российского населения актуальной информации, основанной на результатах доказательной медицины о преимуществах и незначительных рисках вакцинации будет способствовать более эффективной реализации полномочий органов власти по формированию культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью.

Источники финансирования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24–28–00386 Пропаганда в российском праве: трансформационные и институциональные изменения, <https://rscf.ru/project/24-28-00386/>

Литература

1. Феноменология постпандемийного мира / Е.А. Андриянова, Н.А. Акимова, П.Н. Аленин [и др.]. – Саратов : Саратовский государственный медицинский университет, 2022. – 144 с. – ISBN 9755721308246.
2. Матыскина, Н.В. Иммунопрофилактика детей: мнение и информированность родителей / Н.В. Матыскина, Т.Е. Таранушенко // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2024. – Т. 13, № 3(50). – С. 57-61. – doi 10.33029/2305-3496-2024-13-3-57-61.
3. Kolesin, I. D. Modeling Sociopsychological Processes of the Formation of the Population's Position on Vaccine Prevention in the Context of Information Propaganda / I. D. Kolesin, E. M. Zhitkova // *Mathematical Models and Computer Simulations.* – 2023. – Vol. 15, No. S1. – P. S12-S17. – doi 10.1134/s2070048223070098.
4. Взаимодействие власти, бизнеса и общества в сохранении и укреплении общественного здоровья / Е.А. Абаева, А.В. Басова, Е.В. Бердникова [и др.]. – Саратов : Издательство Саратовского университета, 2024. – 168 с. – ISBN 978-5-292-04889-3. – DOI 10.18500/978-5-292-04890-9.
5. Рубис, Л.В. Негативное отношение родителей к вакцинации детей: на чем основано и какие шаги необходимы для его изменения / Л. В. Рубис, П. И. Жилина // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2024. – Т. 23, № 1. – С. 57-65. – DOI 10.31631/2073-3046-2024-23-1-57-65.
6. Харит, С.М. Что изменилось в отношении медицинских работников к вакцинации после пандемии covid-19 / С.М. Харит, Л.В. Романова, Ю.Е. Константинова, С.А. Богдан // *Журнал инфектологии.* – 2024. – Т. 16. – № 4. – С. 5–12. – doi: 10.22625/2072-6732-2024-16-4-5-12.
7. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней: Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 25.12.2023) // *Собрание законодательства РФ.* – 1998. – № 38. – Ст. 4736.
8. Комкова, Г.Н. Продвижение идеи донорства в России: проблемы и перспективы / Г.Н. Комкова, Е.Н. Тогузаева, А.В. Басова, М.С. Карамышева // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2024. – Т. 26, № 4 – С. 184-188. – doi 10.15825/1995-1191-2024-4-184-188.
9. Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики, врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача акушера-гинеколога: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2015 № 290н // *Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти.* 2015. № 44.
10. Пономарев, А.Д. Некоторые аспекты преодоления кадрового кризиса в первичном звене здравоохранения / А. Д. Пономарев, И. Д. Мириева, Г. Ю. Сазанова [и др.] // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* – 2023. – № 2. – С. 894-908. – doi 10.24412/2312-2935-2023-2-894-908.
11. Фадеева, И.В. Текстовая и визуальная пропаганда вакцинации COVID-19 в новых медиа астраханского региона / И. В. Фадеева // *Вестник Волжского университета им. В.Н. Татищева.* – 2022. – Т. 2, № 2(38). – С. 268-275. – doi 10.51965/20767919_2022_2_2_268.
12. Гринчук, П.С. Математическое моделирование влияния вакцинации на распространение эпидемии COVID-19 / П.С. Гринчук, С.П. Фисенко, А.И. Шнип // *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* – 2022. – Т. 66, № 3. – С. 274-279. – doi 10.29235/1561-8323-2022-66-3-274-279.
13. Катаева, А.С. Игра на опережение: приемы построения текстов по пропаганде вакцинации детей / А.С. Катаева, Е.Г. Соболева // *Психолингвистические аспекты изучения речевой деятельности.* – 2023. – № 21. – С. 94-104.
14. О рекламе: Федеральный закон от 13.03.2006 № 38-ФЗ (ред. от 23.11.2024) // *Собрание законодательства РФ.* – 2006. – № 12. – Ст. 1232.
15. О донорстве крови и ее компонентов: Федеральный закон от 20.07.2012 № 125-ФЗ (ред. от 25.12.2023) // *Собрание законодательства РФ.* – 2012. – № 30. – Ст. 4146.
16. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ (ред. от 19.08.2024) // *Собрание законодательства РФ.* – 1999. – № 14. – Ст. 1650.
17. О дополнительных мерах по повышению эффективности вакцинопрофилактики населения: Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 10.03.2017 №34 // *Официальный интернет-портал правовой информации* [cited 2024 December 22] Available from: <http://www.pravo.gov.ru>
18. Об утверждении Концепции работы с молодежью на территории муниципального образования «Город Саратов» «Молодежь Саратова 2020: 11 ключей к успеху» // *Саратовская панорама. Спецвыпуск.* 2014. № 44.
19. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020) // *Официальный интернет-портал правовой информации* [cited 2024 December 22] Available from: <http://www.pravo.gov.ru>
20. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней: Федеральный закон от 17.09.1998 № 157-ФЗ (ред. от 25.12.2023) // *Собрание законодательства РФ.* – 1998. – № 38. – Ст. 4736.
21. Санитарный щит страны – безопасность для здоровья // *Официальный сайт Роспотребнадзора* [cited 2024 December 22] Available from: <https://санцит.рус/>
22. Балакина, Ю.В. Стратегии просвещения и пропаганды в медиадискурсе негосударственных СМИ Германии в период пандемии COVID-19 / Ю. В. Балакина // *Балтийский регион.* – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 29-44. – doi 10.5922/2079-8555-2023-3-2.

References

1. Andrianova. AA, Akimova NA, Alenin PN, et al. The phenomenology of the post-pandemic world. *Saratov : Saratov State Medical University, 2022.* (In Russ.).
2. Matyskina NV, Taranushenko TE. Immunoprophylaxis of children: opinion and awareness of parents. *Infectious diseases:*

news, opinions, education. 2024; 13(3(50)):57-61. (In Russ.) doi 10.33029/2305-3496-2024-13-3-57-61.

3. Kolesin ID, Zhitkova EM. Modeling Sociopsychological Processes of the Formation of the Population's Position on Vaccine Prevention in the Context of Information Propaganda. *Mathematical Models and Computer Simulations*. 2023; 15(S1):S12-S17. doi 10.1134/s2070048223070098.

4. Abayeva EA, Basova AV, Berdnikova E.V. [et al.]. Interaction of government, business and society in preserving and strengthening public health. Saratov : Saratov University Press, 2024. (In Russ.). doi 10.18500/978-5-292-04890-9.

5. Rubis LV, Zhilina PI The negative attitude of parents towards vaccination of children: what is based on and what steps are needed to change it. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2024; 23(1): 7-65. (In Russ.). doi 10.31631/2073-3046-2024-23-1-57-65.

6. Kharit SM, Romanova LV, Konstantinova Yu.E, Bogdan SA. What has changed in the attitude of medical workers to vaccination after the covid-19 pandemic. *Journal of Infectology*. 2024; 16(4): .5-12. (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2024-16-4-5-12.

7. On immunoprophylaxis of infectious diseases: Federal Law No. 157-FZ dated 17.09.1998 (as amended on December 25, 2023). Collection of Legislation of the Russian Federation. 1998. No. 38. Art. 4736. (In Russ.).

8. Komkova GN, Toguzaeva EN, Basova AV, Karamysheva MS. Promotion of the idea of donation in Russia: problems and prospects. *Bulletin of Transplantology and artificial organs*. 2024; 26(4):184-188. (In Russ.) doi 10.15825/1995-1191-2024-4-184-188.

9. On approval of standard industry time standards for the performance of work related to visits by one patient to a district pediatrician, a district general practitioner, a general practitioner, a neurologist, an otorhinolaryngologist, an ophthalmologist, and an obstetrician-gynecologist: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 2, 2015; № 290n. (In Russ.).

10. Ponomarev AD., Dmitrieva ID., Sazanova GYu [et al.] Some aspects of overcoming the personnel crisis in primary healthcare. Modern problems of healthcare and medical statistics. 2023; 2:894-908. (In Russ.) doi 10.24412/2312-2935-2023-2-894-908.

11. Fadeeva IV. Textual and visual propaganda of Covid-19 vaccination in new media of the Astrakhan region. *Bulletin of the V. N. Tatishchev Volga State University*. 2022; 2(2 (38)):268-275. (In Russ.).

12. Grinchuk PS, Fisenko SP, Shnip AI. Mathematical modeling of the impact of vaccination on the spread of the COV-

ID-19 epidemic. *Dokl. Nats. Academy of Sciences of Belarus*. 2022; 66(3):274-279. (In Russ.) doi 10.29235/1561-8323-2022-66-3-274-27

13. Kataeva AS, Soboleva EG. The game of anticipation: techniques for constructing texts to promote vaccination of children. *Psycholinguistic aspects of the study of speech activity*. 2023; 21:94-104. (In Russ.).

14. About advertising: Federal Law № 38-FZ of 13.03.2006 (as amended on 23 November, 2024). Collection of Legislation of the Russian Federation. 2006; 12. Art. 1232. (In Russ.).

15. On blood donation and its components: Federal Law No. 125-FZ dated 20.07. 2012 (as amended on December 25, 2023) // Collection of Legislation of the Russian Federation. 2012; 30. Art. 4146. (In Russ.).

16. On the sanitary and epidemiological welfare of the population: Federal Law No. 52-FZ dated 30.03.1999 (as amended on August 19, 2024). Collection of Legislation of the Russian Federation. 1999; 14. Art. 1650. (In Russ.).

17. On additional measures to improve the effectiveness of vaccination of the population: Resolution No. 34 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated 10.03.2017. Official Internet Portal of Legal Information [cited 2024 December 22] Available from: <https://www.pravo.gov.ru> (In Russ.).

18. On approval of the Concept of Work with Youth in the municipal territory education "Saratov City" "Saratov Youth 2020: 11 keys to success". *Saratov Panorama*. Special issue. 2014; 44. (In Russ.).

19. The Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote on 12 December, 1993 with amendments approved during the nationwide vote on 1 July, 2020 07). Official Internet Portal of Legal Information [cited 2024 December 22] Available from: <http://www.pravo.gov.ru> (In Russ.).

20. On immunoprophylaxis of infectious diseases: Federal Law No. 157-FZ dated 17.09.1998 (as amended on 25.12.2023). Collection of Legislation of the Russian Federation. 1998. No. 38. Art. 4736. (In Russ.).

21. Sanitary Shield of the country – safety for health // Official website of Rospotrebnadzor [cited 2024 December 22] Available from: <https://санщит.рус/> (In Russ.).

22. Balakina YuV. Strategies of education and propaganda in the media discourse of non-governmental media in Germany during the COVID – 19 pandemic. *Baltic region*. 2023; 15(3):29-44. (In Russ.) doi 10.5922/2079-8555-2023-3-2.

Авторский коллектив:

Басова Алла Викторовна – доцент кафедры конституционного и муниципального права юридического факультета Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, к.ю.н, доцент; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины) Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, тел.: 8(8452)67-76-20, e-mail: allsar@rambler.ru

Комкова Галина Николаевна – заведующий кафедрой конституционного и муниципального права юридического факультета Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, д.ю.н., профессор; тел.: 8(8452)21-36-52, e-mail: komkova_galina@mail.ru

Тогужаева Екатерина Николаевна – заведующий кафедрой гражданского права и процесса юридического факультета Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, к.ю.н., доцент; тел.: 8(8452) 21 – 36 – 61, e-mail: belana1@ya.ru



СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН К ВОЗБУДИТЕЛЮ ЛИХОРАДКИ КУ – *COXIELLA BURNETII*

Н.К. Токаревич¹, Г.Ш. Исаева^{2,3}, И.А. Кармоков¹, Р.Р. Баимова¹, Д.И. Гречишкина¹, И.С. Лызенко¹, Е.Г. Рябико¹, О.А. Фрейлихман¹, Э.С. Халилов¹, Г.Ф. Гилязутдинова², Р.А. Исаева², Т.А. Савицкая², В.А. Трифонов², М.А. Пятяшина^{4,5}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁴ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, Казань, Россия

⁵ Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

Prevalence of *Coxiella burnetii* infection (the causative agent of Q-fever) in the residents of the republic of Tatarstan

N.K. Tokarevich¹, G.Sh. Isaeva^{2,3}, I.A. Karmokov¹, R.R. Baimova¹, D.I. Grechishkina¹, I.S. Lyzenko¹, E.G. Riabiko¹, O.A. Freylikhman¹, E.S. Khalilov¹, G.F. Gilyazutdinova², R.A. Isaeva², T.A. Savitskaya², V.A. Trifonov², M.A. Patyashina^{4,5}

¹ Saint-Petersburg Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁴ Office of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

⁵ Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Резюме

Официальные данные регистрации лихорадки Ку в России не отражают реального распространения этой инфекции. Одной из причин существенной гиподиагностики этой болезни является трудность клинической диагностики, обусловленная выраженным полиморфизмом проявлений и отсутствием патогномичных симптомов.

Цель: определить уровень серопревалентности среди жителей Республики Татарстан к *Coxiella burnetii*.

Материалы и методы: образцы сывороток крови волонтеров (480 проб) были исследованы методом иммуноферментного анализа на наличие IgG-антител к возбудителю лихорадки Ку. Среди лиц, в образцах сывороток крови которых были обнаружены IgG к *C. burnetii*, было проведено анкетирование, включающее ряд вопросов, выявляющих наличие факторов риска инфицирования возбудителем лихорадки Ку, а также произведен повторный отбор крови спустя 5–6 месяцев с целью определения длительности персистенции антител.

Результаты: IgG-антитела к *C. burnetii* были обнаружены у 7,7% волонтеров. При повторном обследовании серопозитивных лиц соответствующие антитела были выявлены у 82% волонтеров. По результатам анкетирования установлено, что большинство из них ухаживали за домашними или сельскохозяйственными животными, а 80% отмечали, что за последние 2 года перенесли лихорадочные заболевания. Наиболее высо-

Abstract

The official statistic data on Q fever cases in Russia do not reflect the real spread of this infection. One of the reasons for Q fever significant underdiagnosis is the difficulty of its clinical diagnosis due to the pronounced polymorphism of the disease manifestations and the absence of pathognomonic symptoms.

The study objective was to determine the level of seroprevalence of the population to the *Coxiella burnetii* in the Republic of Tatarstan.

Materials and methods. ELISA was used to detect IgG antibodies to Q fever pathogen in blood sera sampled from volunteers (480 samples). The volunteers whose serum samples proved to be IgG-positive were offered a questionnaire intended to reveal the risk factors for contamination with the Q fever causative agent, and their blood was re-sampled after 5-6 months in order to determine the duration of IgG antibodies persistence.

Results. IgG antibodies to *C. burnetii* were revealed in 7.7% of the surveyed volunteers. The re-examination of seropositive persons revealed the corresponding antibodies in 82% of them. Based on the results of the questionnaire survey it was concluded that the majority of the respondents were involved in pet care or farm animals keeping, and 80% of the respondents had suffered febrile illness during past two years. The highest seroprevalence was detected in humans over 40, while more often in women than in men.

Conclusion. The results obtained indicate the existence of active foci of Q fever on the territory of the Tatarstan Re-

кие показатели серопревалентности выявлены среди лиц старше 40 лет и среди женщин.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о существовании очагов лихорадки Ку на территории республики, где происходит контакт жителей с *C. burnetii*. Вероятно, с помощью иммуноферментного анализа можно выявлять IgG-антитела в течение довольно длительного времени после контакта с возбудителем лихорадки Ку. Установленная неравномерность территориального распределения инфицированных жителей аргументирует целесообразность проведения дальнейших исследований по выявлению источников заражения, в первую очередь, в районах с высокими уровнями серопревалентности. Выявление относительно высоких показателей серопревалентности к *C. burnetii* среди жителей Республики Татарстан на фоне отсутствия регистрируемой заболеваемости лихорадкой Ку свидетельствует о существенной гиподиагностике этой инфекции, что обосновывает необходимость разработки эффективных мер профилактики с учетом местных условий.

Ключевые слова: серопревалентность, *Coxiella burnetii*, лихорадка Ку, Республика Татарстан.

Введение

Лихорадка Ку является важной медико-социальной проблемой для многих стран [1–4], в том числе и для России [5, 6], в силу широкого распространения, профессионального характера болезни и значительных экономических потерь, обусловленных инфицированностью сельскохозяйственных животных, у которых эта инфекция может вызывать аборт, мертворождения плода и рождение ослабленного потомства с выраженными патологическими изменениями [5, 7]. Случаи заболевания людей лихорадкой Ку и/или природные и хозяйственные очаги этой инфекции выявлены практически во всём мире, за исключением, вероятно, Новой Зеландии [2]. К сожалению, далеко не во всех странах осуществляется обязательная регистрация случаев лихорадки Ку. Так, в США повсеместная регистрация этой инфекции началась в 1999 г., что привело к увеличению количества заболевших в период с 2000 по 2004 г. на 250% [8]. Хроническая форма лихорадки Ку — весьма частый исход этого заболевания [9]. Такое развитие болезни у людей нередко приводит к инвалидизации, а в значительном количестве случаев и к летальному исходу. Коксифеллезный эндокардит требует длительного дорогостоящего комплексного терапевтического лечения, а в ряде случаев и хирургического вмешательства [10, 11].

В настоящее время значение этой инфекции существенно возрастает, что обусловлено неудовлетворительным ветеринарным надзором за сельскохозяйственными животными, особенно за козами и овцами, являющимися главными источниками заражения *C. burnetii* людей. Так, большая вспыш-

ка этой инфекции, охватившая более 4000 человек, зарегистрирована в Нидерландах в 2007–2010 гг. [12, 13]. Источником *C. burnetii* явились инфицированные козы [14, 15]. Для ликвидации эпидемии было выбраковано 20% коз и 5% овец. Заражение произошло аэрозольным путем на значительном расстоянии от перегона животных. Этот путь заражения довольно часто наблюдается при вспышках лихорадки Ку, поскольку *C. burnetii* обладает большой устойчивостью к воздействию внешней среды. Клиническая картина при заражении человека *C. burnetii* весьма вариабельна и зависит как от вирулентности инфицирующего штамма *C. burnetii*, так и от факторов риска у инфицированного пациента.

Преобладавшее последние десятилетия представление об однозначном делении лихорадки Ку по клиническому течению на две формы, «хроническую» и «острую», в настоящее время пересмотрено, и, хотя это условное деление сохраняется, современная концепция предусматривает более сдержанный подход, согласно которому острая лихорадка Ку рассматривается как первичная инфекция, которая может протекать с выраженной симптоматикой или без нее, в зависимости от вовлеченного штамма и восприимчивости пациента (вследствие возраста, пола, иммуносупрессии или беременности). При отсутствии лечения может развиваться персистирующая очаговая инфекция, протекающая по различным типам [16].

Key words: seroprevalence, *Coxiella burnetii*, Q fever, the Republic of Tatarstan.

На основании анализа больших когорт пациентов установлено, что примерно у 75% из них наблюдается острая лихорадка Ку. Наиболее частой клинической формой лихорадки Ку счи-

тается гепатит (38,3%), за которым по частоте следуют пневмония (25,4%) и эндокардит (21,9%). При этом гепатит, пневмония, гриппоподобный синдром и лимфаденит являются основными клиническими проявлениями острой лихорадки Ку, тогда как для персистирующей очаговой инфекции *C. burnetii* характерны эндокардит (75,8%), сосудистая и костно-суставная инфекции [17].

В России лихорадка Ку выявлена более чем в 50 субъектах [6, 18]. В период с 1957 по 2023 г. в России официально зарегистрирован 14 241 случай лихорадки Ку [6]. Согласно официальным данным государственной статистики, за период с 2000 по 2023 г. на территории России в целом статистически значимых тенденций к изменению показателя заболеваемости лихорадкой Ку не выявлено. Случаи лихорадки Ку регистрировались на территории 24 субъектов России. Около 80% случаев пришлось на Южный федеральный округ, где большая часть случаев (более 70%) приходится на Астраханскую область. Около 12% от всех зарегистрированных в РФ случаев пришлось на Ставропольский край.

Официальные данные о регистрации лихорадки Ку в России не отражают реального распространения этой инфекции. Об этом свидетельствуют многочисленные данные литературы [19, 20]. Одной из причин существенной гиподиагностики лихорадки Ку является трудность клинической диагностики этой инфекции, обусловленная выраженным полиморфизмом проявлений болезни и отсутствием патогномичных симптомов [21]. Значительная гиподиагностика лихорадки Ку и, как следствие, нерациональное лечение больных приводят, с одной стороны, к её хронизации, а с другой — к ошибочным представлениям о реальном распространении этой инфекции и отсутствию должной настойчивости врачей к этой болезни.

Республика Татарстан относится к регионам с развитым сельским хозяйством и животноводством. В сельской местности проживают 933 853 человека [22], у большинства из них имеются сельскохозяйственные животные. По официальным данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан, около 41 тыс. жителей работают непосредственно в сельском хозяйстве. В республике имеется 295,3 тыс. голов овец и коз, при этом около 82% из них сосредоточены в хозяйствах населения [23]. Таким образом, в Республике Татарстан имеются реальные предпосылки для распространения лихорадки Ку.

Согласно ретроспективным данным, официальная регистрация лихорадки Ку в Республике Татарстан началась в 1956 г. Заболеваемость регистрировалась в отдельные годы в виде единичных

спорадических случаев. С 1956 по 1983 г. в республике было зарегистрировано 62 случая лихорадки Ку. Начиная с 1984 г., эта инфекция на территории Республики Татарстан не диагностировалась.

Цель исследования — определить уровень серопревалентности среди жителей Республики Татарстан к *Coxiella burnetii*.

Задачи исследования:

- определить уровень серопревалентности к *C. burnetii* среди населения, проживающего на территории некоторых административных районов Республики Татарстан;
- выявить возможные территориальные, половые и возрастные особенности в инфицированности возбудителем лихорадки Ку;
- провести анкетирование среди лиц, в образцах сыворотки крови которых обнаружены IgG-антитела к *C. burnetii*, с целью выявления наличия факторов риска инфицирования возбудителем лихорадки Ку;
- провести повторный отбор крови у лиц, в образцах сывороток крови которых обнаружены IgG к *C. burnetii*, и определить длительность персистенции антител.

Материалы и методы исследования

Сбор образцов сывороток крови волонтеров производился в 14 административных территориях Республики Татарстан: на территории Алькеевского, Альметьевского, Апастовского, Бавлинского, Высокогорского, Елабужского, Зеленодольского, Камско-Устьинского, Нижнекамского, Рыбно-Слободского, Сабинского, Тетюшского и Чистопольского районов, а также г.о. Набережные Челны.

Забор крови для исследования производился у волонтеров, отобранных случайным образом, после получения информированного добровольного согласия в августе и сентябре 2023 г. (табл. 1).

Кровь отбиралась из локтевой вены в вакуумные пробирки с последующим центрифугированием (10 мин, 8000 об/мин), отбором 500 мкл сыворотки в индивидуальные пробирки объемом 1,5 мл, замораживанием и хранением при температуре -80°C до дальнейшего анализа. Последующая транспортировка и хранение проб осуществлялись в соответствии с требованиями, предъявляемыми к транспортировке и хранению иммунобиологических препаратов.

Образцы сывороток крови волонтеров были исследованы методом ИФА на наличие антител IgG к возбудителю лихорадки Ку с использованием коммерческой тест-системы «ИФА-анти-Ку-Г» (ФБУН НИИЭМ имени Пастера, г. Санкт-Петербург) согласно инструкции производителя.

Распределение волонтеров по полу, возрасту и месту проживания

Административные территории	Число волонтеров	Распределение по полу		Распределение по возрасту					
		Ж	М	< 18	18–29	30–39	40–49	50–59	≥ 60
Алькеевский район	25	16	9	0	3	1	10	7	4
Альметьевский район	30	5	25	0	5	14	9	2	0
Апастовский район	30	16	14	0	3	2	3	12	10
Бавлинский район	30	23	7	0	6	9	3	7	5
Высокогорский район	25	15	10	0	4	2	4	2	13
Елабужский район	25	18	7	0	4	5	5	3	8
Зеленодольский район	30	28	2	0	7	4	7	8	4
Камско-Устьинский район	60	41	19	0	0	4	5	12	39
г.о. Набережные Челны	45	12	33	0	9	15	17	3	1
Нижнекамский район	60	21	39	2	5	29	15	5	4
Рыбно-Слободский район	50	39	11	0	0	2	17	12	19
Сабинский район	30	16	14	0	5	6	3	5	11
Тетюшский район	30	17	13	0	0	4	7	16	3
Чистопольский район	10	6	4	0	2	2	1	3	2
Республика Татарстан	480	273	207	2	53	99	106	97	123

Тестирование статистической значимости было проведено на веб-платформе EPITOOLS (<http://epitools.ausvet.com.au>). Для оценки статистической значимости различий при сравнении 2 групп использовался критерий согласия Пирсона. Значения $p \leq 0,05$ признавались значимыми.

После проведения первого этапа исследования у волонтеров, в образцах сывороток крови которых были обнаружены IgG-антитела к *C. burnetii*, в январе и феврале 2024 г. была вновь отобрана кровь для определения длительности персистенции IgG-антител к *C. burnetii* у лиц, инфицированных этим возбудителем. В связи с техническими трудностями образцы сывороток крови повторно были получены лишь от 28 волонтеров.

Среди лиц, в образцах сывороток крови которых были обнаружены IgG-антитела к *C. burnetii*, было также проведено анкетирование, включающее ряд вопросов, выявляющих наличие факторов риска инфицирования возбудителем лихорадки Ку: место жительства (городская/сельская местность); профессиональная деятельность; контакты с домашними, сельскохозяйственными животными или с грызунами; присасывание клеща; наличие в анамнезе лихорадочных заболеваний за последние 2 года у волонтеров или лиц, проживающих с респондентом (при положительном ответе – какой диагноз был установлен, длительность лихорадки и наличие пневмонии); выезд за пределы республики за последние 2 года.

В связи с техническими трудностями анкетирование было проведено лишь среди 20 волонтеров,

в образцах сывороток крови которых были обнаружены IgG-антитела к *C. burnetii* на первом этапе исследования.

Результаты исследования

В результате первого этапа исследования в сыворотках крови 37 (7,7%) волонтеров были обнаружены IgG-антитела к *C. burnetii*.

По результатам второго этапа исследования в 5 из 28 (18%) исследованных сывороток крови волонтеров были получены подпороговые значения оптической плотности, в связи с чем данные результаты были расценены как отрицательные. Установлено, что в 23 (82%) образцах сывороток крови волонтеров, обследованных повторно спустя 5–6 месяцев после первого забора, обнаружены IgG-антитела к возбудителю лихорадки Ку. Результаты выявления IgG к *C. burnetii* у жителей Республики Татарстан, полученные на первом этапе исследования, представлены в таблицах 2 и 3.

По результатам анкетирования серопозитивных к *C. burnetii* лиц было установлено, что 55% проживали в сельской местности. Лиц с профессией, относящейся к группе риска по заболеваемости лихорадкой Ку, выявлено не было. Большая часть опрошенных волонтеров (65%) отмечали наличие контакта с домашними и сельскохозяйственными животными (коровы, свиньи, козы, овцы, кролики, кошки и собаки). Несколько респондентов констатировали наличие в анамнезе факта присасывания клеща (15%) и контакта с грызунами (20%). Большинство респондентов (80%) отметили наличие в анамнезе лихорадочных за-

Таблица 2

**Распределение положительных образцов сыворотки крови
по административным территориям проживания волонтеров**

Административные территории	Число волонтеров	Всего положительных образцов	Уровень серопревалентности, %
Алькеевский район	25	1	4,0
Альметьевский район	30	2	6,7
Апастовский район	30	3	10,0
Бавлинский район	30	1	3,3
Высокогорский район	25	1	4,0
Елабужский район	25	3	12,0
Зеленодольский район	30	1	3,3
Камско-Устьинский район	60	5	8,3
г.о. Набережные Челны	45	2	4,4
Нижнекамский район	60	4	6,7
Рыбно-Слободский район	50	7	14,0
Сабинский район	30	1	3,3
Тетюшский район	30	5	16,7
Чистопольский район	10	1	10,0
Республика Татарстан	480	37	7,7

Таблица 3

**Распределение положительных образцов сыворотки крови волонтеров
по месту жительства, полу и возрасту**

Категория	Место жительства		Пол		Возраст						Всего
	Сельская местность	Городская местность	Ж	М	< 18	18 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	≥ 60	
Количество волонтеров	192	288	273	207	2	53	99	106	97	123	480
Всего положительных образцов	17	20	23	14	0	1	3	10	12	11	37
Уровень серопревалентности, %	8,9	6,9	8,4	6,8	0,0	1,9	3,0	9,4	12,4	8,9	7,7

болеваний за последние 2 года, в том числе у 94% волонтеров было диагностировано острое респираторное заболевание; длительность лихорадочного периода составила 1 – 5 дней, пневмония не определялась. Лишь несколько человек (15%) отметили наличие в анамнезе лихорадочных заболеваний за последние 2 года у лиц, непосредственно проживающих с ними. Все опрошенные лица отметили, что не выезжали за пределы республики за последние 2 года.

Обсуждение

Представленные нами данные о показателях серопревалентности в отношении *S. burnetii* свидетельствуют о существовании очагов лихорадки Ку на территории Республики Татарстан. Использованный диагностический набор реагентов для определения соответствующих антител имеет небольшие ограничения, обусловленные не только чувствительностью ИФА

и возможностью выявлять антитела в течение ограниченного периода времени после контакта человека с возбудителем, но и способностью выявлять только IgG-антитела к *S. burnetii*. Поэтому нельзя исключить, что часть волонтеров, в сыворотках крови которых циркулируют IgM- и IgA-антитела, свидетельствующие о недавнем инфицировании либо о хронизации инфекции, отнесены нами в группу не имевших контакта с возбудителем лихорадки Ку. На наш взгляд, доля таких жителей невелика.

Относительно высокие показатели серопревалентности среди жителей Республики Татарстан к *S. burnetii* на фоне отсутствия регистрации заболеваемости лихорадкой Ку свидетельствуют о существенной гиподиагностике этой инфекции. Похожая картина наблюдалась и в Ленинградской области, где в отдельных районах при отсутствии регистрации заболеваемости лихорадкой Ку IgG-

антитела к *C. burnetii* были выявлены у 6,7% обследованных лиц [24]. У большинства жителей Республики Татарстан, в сыворотках крови которых выявлены IgG-антитела к *C. burnetii*, в течение последних 2 лет наблюдались лихорадочные заболевания, большинство из них проживают в сельской местности и имели контакт с домашними и сельскохозяйственными животными.

Наши данные подтверждают мнение о довольно длительном выявлении антител к *C. burnetii* с помощью ИФА [25]. Однако нельзя исключить, что длительность циркуляции этих антител частично обусловлена повторными заражениями людей, проживающих в очагах лихорадки Ку.

Статистически значимых различий в различных группах (по полу, возрасту и месту проживания) не обнаружено ($>0,05$). Однако уровень серопревалентности среди женщин был несколько выше, чем среди мужчин, что предположительно может быть связано с тем, что они в большей степени ухаживают за домашними и сельскохозяйственными животными. Доля серопозитивных лиц увеличивалась с возрастом обследованных. Наиболее высокие показатели серопревалентности были выявлены среди лиц старше 40 лет. Возможно, они также в большей степени, чем более молодые жители, ухаживают за домашними и сельскохозяйственными животными и многократно инфицируются небольшими дозами возбудителя.

Как известно, прямая эпидемиологическая проекция природных очагов лихорадки Ку весьма ограничена [26]. Роль кровососущих членистоногих, в частности иксодовых клещей, в инфицировании людей *C. burnetii* невелика. В настоящем исследовании лишь несколько человек, в сыворотках крови которых были выявлены антитела к *C. burnetii*, отметили присасывание клещей.

Установлена неравномерность территориального распределения серопозитивных к *C. burnetii* жителей республики. Так, IgG-антитела к возбудителю лихорадки Ку были обнаружены у жителей всех 14 обследованных административных территорий. Наибольшие показатели серопревалентности выявлены в Тетюшском (16,7%), Рыбно-Слободском (14,0%) и Елабужском (12,0%) районах. Эти результаты аргументируют целесообразность проведения исследований по выявлению источников заражения жителей республики *C. burnetii* в первую очередь в данных районах с целью разработки эффективных мер профилактики этой инфекции.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о существовании очагов лихорадки Ку на территории Республики Татарстан и довольно частом контакте жителей с этими очагами, что подтвержда-

ется выявлением относительно высоких уровней серопревалентности к *C. burnetii*.

2. Обнаружение IgG к возбудителю лихорадки Ку в образцах сывороток крови жителей Республики Татарстан при практически полном отсутствии регистрации заболеваемости на данной территории свидетельствует о существенной гиподиагностике этой инфекции.

3. IgG к *C. burnetii* чаще выявлялись у женщин, чем у мужчин, что в определенной степени может быть связано с тем, что женщины ухаживают за домашними и сельскохозяйственными животными.

4. Жители Республики Татарстан практически всех возрастных групп (за исключением группы младше 18 лет) имели контакт с возбудителем лихорадки Ку, о чем свидетельствует обнаружение IgG к *C. burnetii* в сыворотке крови, однако уровень серопревалентности был выше среди лиц старше 40 лет, что, возможно, также связано с тем, что именно лица старшего и пожилого возраста в большей степени ухаживают за домашними и сельскохозяйственными животными. Отсутствие серопозитивных лиц среди детей, участвовавших в данном исследовании, может быть связано с малым размером выборки.

5. У большинства волонтеров, в сыворотках крови которых выявлены IgG-антитела к *C. burnetii*, в течение последних 2 лет наблюдались лихорадочные заболевания, большинство из них проживают в сельской местности и имели контакт с домашними и сельскохозяйственными животными.

6. Обнаружение IgG к возбудителю лихорадки Ку у лиц, обследованных повторно спустя 5–6 месяцев после первого забора, свидетельствует о довольно длительной циркуляции антител к *C. burnetii*.

7. Полученные результаты подчеркивают необходимость целенаправленного эпидемиологического надзора за лихорадкой Ку на основе оценки риска заражения путем проведения исследований серопревалентности среди населения административных территорий. Такие исследования позволяют повысить настороженность врачей к этой инфекции и увеличить эффективность профилактических мероприятий с учетом местных особенностей.

Литература

1. Pustahija T, Medić S, Vuković V, Lozanov-Crvenković Z, Patić A, Štrbac M, Jovanović V, Dimitrijević D, Milinković M, Kosanović ML, Maltezou HC, Mellou K, Musa S, Bakić M, Medenica S, Sokolovska N, Rodić NV, Devmja M, Ristić M, Petrović V. Epidemiology of Q Fever in Southeast Europe for a 20-Year Period (2002-2021). *J Epidemiol Glob Health*. 2024 Sep;14(3):1305-1318. doi: 10.1007/s44197-024-00288-4.
2. Eldin C., Melenotte C., Mediannikov O., Ghigo E., Million M., Edouard S., Mege J., Maurin M., Raoult D. From Q Fe-

ver to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 115-190. DOI: 10.1128/CMR.00045-16

3. Tokarevich N.K., Blinova O.V. Q fever in the African continent // In book: *New features of current infections in the Republic of Guinea*. Ed. by A. Popova- St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute 2020, p.85-96

4. Найденева Е.В., Каливоги С., Карташов М.Ю., Бойко А.В., Бумбали С., Сафронов В.А., Захаров К.С., Нассер А., Дrame Ф., Константинов О.К., Магассуба Н.Ф., Буаро М.Й., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Новые данные об уровне иммунной прослойки населения Гвинейской Республики к возбудителю Лихорадки Ку // *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11, № 1. С. 165 – 170. DOI: 10.15789/2220-7619-NDO-1485

5. Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и в странах Европы: реалии и проблемы // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015. № 4. С. 49-54. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-49-54

6. Штрек С.В., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Блох А.И., Транквилевский Д.В., Пенъевская Н.А., Кумпан Л.В., Санников А.В. Эпидемиологическая ситуация по риккетсиозам и лихорадке Ку в Российской Федерации за период 2010 – 2023 гг., прогноз на 2024 г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024. № 3. С. 63-73. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-63-73

7. Georgiev M., Afonso A., Neubauer H., Needham H., Thiery R., Rodolakis A., Roest H., Stark K., Stegeman J., Vellema P., van der Hoek W., More S. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill*, 2013, vol. 18, no. 8. DOI: 10.2807/ese.18.08.20407-en

8. Dragan AL, Voth DE. *Coxiella burnetii*: international pathogen of mystery. *Microbes Infect*. 2020 Apr;22(3):100-110. doi: 10.1016/j.micinf.2019.09.001.

9. Фрейлихман О.А., Токаревич Н.К. Эпидемиология и клиничко-морфологические особенности хронических эндокардитов коксиеллезной этиологии // *Трансляционная медицина*. 2014. № 3. С. 39-43. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-3-39-43

10. Melenotte C, Protopopescu C, Million M, Edouard S, Carrieri MP, Eldin C, Angelakis E, Djossou F, Bardin N, Fournier PE, Mège JL, Raoult D. Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections From the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open*. 2018 Aug 3;1(4):e181580. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1580.

11. Яковлев Э.А., Лукин Е.П., Борисевич С.В. Химиотерапия и химиопрофилактика риккетсиозов и коксиеллеза на современном этапе // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56, № 11-12. С. 34-44. URL: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/412/412>

12. Kuley R., Smith H.E., Janse I., Harders F.L., Baas F., Schijlen E., Nabuurs-Franssen M.H., Smits M.A., Roest H.I.J., Bossers A. First complete genome sequence of the Dutch veterinary *Coxiella burnetii* strain NL3262, originating from the largest global Q fever outbreak, and draft genome sequence of its epidemiologically linked chronic human isolate NLhu3345937. *Genome Announcements*, 2016, vol. 4, no. 2. DOI: 10.1128/genomeA.00245-16

13. Kampschreur L.M., Hagenaars J.C., Wielders C.C., Elsmann P., Lestrade P.J., Koning O.H., Oosterheert J.J., Renders N.H., Wever P.C. Screening for *Coxiella burnetii* seroprevalence in chronic Q fever high-risk groups reveals the magnitude of the Dutch Q fever outbreak. *Epidemiology and Infection*, 2013, vol. 141, no. 4, pp. 847 – 851. DOI: 10.1017/S0950268812001203

14. Roest H.I., Ruuls R.C., Tilburg J.J., Nabuurs-Franssen M.H., Klaassen C.H., Vellema P., van den Brom R., Dercksen

D., Wouda W., Spierenburg M.A., van der Spek A.N., Buijs R., de Boer A.G., Willemsen P.T., van Zijderveld F.G. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, vol. 17, no. 4, pp. 668 – 675. DOI: 10.3201/eid1704.101562

15. Kuley R., Kuijt E., Smits M.A., Roest H.I., Smith H.E., Bossers A. Genome plasticity and polymorphisms in critical genes correlate with increased virulence of Dutch outbreak-related *Coxiella burnetii* strains. *Frontiers In Microbiology*, 2017, vol. 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01526

16. Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., Ghigo E., Million M., Edouard S., Mege J.L., Maurin M., Raoult D. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 115-190. DOI: 10.1128/CMR.00045-16

17. Melenotte C., Protopopescu C., Million M., Edouard S., Carrieri M.P., Eldin C., Angelakis E., Djossou F., Bardin N., Fournier P.E., Mège J.L., Raoult D. Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections From the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open*, 2018, vol. 1, no. 4. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1580

18. Малов В. А., Горобченко А. Н., Гюлазян Н. М. и др. «Неясная лихорадка» 80 лет спустя. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017 Т.22, №4. С.200 – 207. doi:10.17816/EID40983

19. Пономаренко Д.Г., Логвиненко О.В., Ракитина Е.А., Костюченко М.В., Лукашевич Д.Е., Котенев Е.С., Волынкина А.С., Хачатурова А.А., Германова А.Н., Саркисян Н.С., Ковалевич Н.И., Борздова И.Ю., Голубь О.Г., Куличенко А.Н. Особенности серопревалентности к *Coxiella burnetii* у больных бруцеллезом, проживающих на энзоотической территории // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 3. С. 83 – 91. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-83-91

20. Чеканова Т. А., Петремгвдлшвили К. Лихорадка КУ в Российской Федерации: взгляд на заболеваемость через призму уровня развития лабораторной диагностики // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022. Т. 21, № 6. С. 5 – 12. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-6-5-12

21. Шпынов С. Н., Рудаков Н. В., Зеликман С. Ю. Анализ заболеваемости лихорадкой Ку в Российской Федерации в период с 1957 по 2019 год. Проблемы особо опасных инфекций. 2021 №3. С.141 – 146. doi: 10.21055/0370-1069-2021-3-141-146

22. Численность населения муниципальных образований Республики Татарстан на начало 2024 года. Казань: Татарстанстат, 2024. 21 с. URL: <https://16.rosstat.gov.ru/naselenie>

23. Республика Татарстан. Краткий статистический сборник. Казань: Татарстанстат, 2024. 37 с. URL: https://16.rosstat.gov.ru/publication_collection/document/41917

24. Кармоков И.А., Рябико Е.Г., Баимова Р.Р., Буц Л.В., Халилов Э.С., Гречишкина Д.И., Лызенко И.С., Бачинин И.А., Токаревич Н.К. «Клещевые» инфекции в Ленинградской области: заболеваемость и серопревалентность // *Журнал инфектологии*. 2024. Т. 16, № 1. С. 67-74. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-1-67-74

25. Wielders C.C., Teunis P.F., Hermans M.H., Van Der Hoek W., Schneeberger P.M. Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): estimation of the seroresponse onset from antibody levels. *Epidemics*, 2015, vol. 13, pp. 37-43. DOI: 10.1016/j.epidem.2015.07.001

26. Яковлев Э. А., Борисевич С. В., Попова А. Ю., и др. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы. Проблемы особо опасных инфекций. 2015 №4. С.49 – 54. doi:10.21055/0370-1069-2015-4-49-54

References

- Pustahija T, Medić S, Vuković V, Lozanov-Crvenković Z, Patić A, Štrbac M, Jovanović V, Dimitrijević D, Milinković M, Kosanović ML, Maltezos HC, Mellou K, Musa S, Bakić M, Medenica S, Sokolovska N, Rodić NV, Devrnja M, Ristić M, Petrović V. Epidemiology of Q Fever in Southeast Europe for a 20-Year Period (2002-2021). *J Epidemiol Glob Health*. 2024 Sep;14(3):1305-1318. doi: 10.1007/s44197-024-00288-4.
- Eldin C., Melenotte C., Mediannikov O., Ghigo E., Million M., Edouard S., Mege J., Maurin M., Raoult D. From Q Fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 115-190. DOI: 10.1128/CMR.00045-16
- Tokarevich N.K., Blinova O.V. Q fever in the African continent // In book: New features of current infections in the Republic of Guinea. Ed. by A. Popova- St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute 2020, p.85-96
- Naidenova E.V., Kalivogui S., Kartashov M.Yu., Boyko A.V., Boumbaly S., Safronov V.A., Zakharov K.S., Nassour A.A., Drame F., Konstantinov O.K., Magassouba N'F., Boiro M.Y., Scherbakova S.A., Kuttyrev V.V. Novye dannye ob urovne immunnogo prosloiki naseleniya Gvineiskoi Respubliki k vozбудitelju Lihoradki Ku. *Infektsiya i immunitet*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 165 – 170. DOI: 10.15789/2220-7619-NDO-1485 (In Russian)
- Yakovlev E.A., Borisevich S.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V. Zabolevaemost' lihoradkoi Ku v Rossiiskoi Federacii i v stranah Evropy: realii i problemy. *Problemy osobo opasnyh infekciy*. 2015, no. 4, pp. 49-54. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-49-54 (In Russian)
- Shtrek S.V., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Blokh A.I., Trankvilevsky D.V., Pen'evskaya N.A., Kumpan L.V., Sannikov A.V. Epidemiologicheskaya situacija po rikketsiozom i lihoradke Ku v Rossiiskoi Federacii za period 2010 – 2023 gg., prognoz na 2024 g. *Problemy osobo opasnyh infekciy*. 2024, no. 3, pp. 63-73. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-63-73 (In Russian)
- Georgiev M., Afonso A., Neubauer H., Needham H., Thierry R., Rodolakis A., Roest H., Stark K., Stegeman J., Vellema P., van der Hoek W., More S. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveillance*, 2013, vol. 18, no. 8. DOI: 10.2807/ese.18.08.20407-en
- Dragan AL, Voth DE. *Coxiella burnetii*: international pathogen of mystery. *Microbes Infect*. 2020 Apr;22(3):100-110. doi: 10.1016/j.micinf.2019.09.001.
- Freylikhman O.A., Tokarevich N.K. Epidemiologiya i kliniko-morfologicheskie osobennosti hronicheskikh endokarditov koksiielleznoi etiologii // *Translyacionnaia medicina*. 2014, no. 3, pp. 39-43. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-3-39-43 (In Russian)
- Melenotte C, Protopopescu C, Million M, Edouard S, Carrieri MP, Eldin C, Angelakis E, Djossou F, Bardin N, Fournier PE, Mège JL, Raoult D. Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections From the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open*. 2018 Aug 3;1(4):e181580. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1580.
- Yakovlev E.A., Lukin E.P., Boricevich S.V. Himioterapiya i himioprolifaktika rikketsiozov i koksiielloza na sovremennom etape. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2011, vol. 56, no. 11-12, pp. 34-44. (In Russian) URL: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/412/412>
- Kuley R., Smith H.E., Janse I., Harders F.L., Baas F., Schijlen E., Nabuurs-Franssen M.H., Smits M.A., Roest H.I.J., Bossers A. First complete genome sequence of the Dutch veterinary *Coxiella burnetii* strain NL3262, originating from the largest global Q fever outbreak, and draft genome sequence of its epidemiologically linked chronic human isolate NLhu3345937. *Genome Announcements*, 2016, vol. 4, no. 2. DOI: 10.1128/genomeA.00245-16
- Kampschreur L.M., Hagenaars J.C., Wielders C.C., Elsmann P., Lestrade P.J., Koning O.H., Oosterheert J.J., Renders N.H., Wever P.C. Screening for *Coxiella burnetii* seroprevalence in chronic Q fever high-risk groups reveals the magnitude of the Dutch Q fever outbreak. *Epidemiology and Infection*, 2013, vol. 141, no. 4, pp. 847 – 851. DOI: 10.1017/S0950268812001203
- Roest H.I., Ruuls R.C., Tilburg J.J., Nabuurs-Franssen M.H., Klaassen C.H., Vellema P., van den Brom R., Dercksen D., Wouda W., Spierenburg M.A., van der Spek A.N., Buijs R., de Boer A.G., Willemsen P.T., van Zijderveld F.G. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 2011, vol. 17, no. 4, pp. 668 – 675. DOI: 10.3201/eid1704.101562
- Kuley R., Kuijt E., Smits M.A., Roest H.I., Smith H.E., Bossers A. Genome plasticity and polymorphisms in critical genes correlate with increased virulence of Dutch outbreak-related *Coxiella burnetii* strains. *Frontiers In Microbiology*, 2017, vol. 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01526
- Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O., Ghigo E., Million M., Edouard S., Mege J.L., Maurin M., Raoult D. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 115-190. DOI: 10.1128/CMR.00045-16
- Melenotte C., Protopopescu C., Million M., Edouard S., Carrieri M.P., Eldin C., Angelakis E., Djossou F., Bardin N., Fournier P.E., Mège J.L., Raoult D. Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections From the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open*, 2018, vol. 1, no. 4. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1580
- Malov VA, Gorobchenko AN, Gyulazyan NM, et al. «Query fever»: down the line eighty years. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2017;22(4):200 – 7 (In Russ). doi:10.17816/EID40983
- Ponomarenko D.G., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Lukashevich D.E., Kotenev E.S., Volynkina A.S., Khachaturova A.A., Germanova A.N., Sarkisyan N.S., Kovalevich N.I., Borzdova I.Yu., Golub' O.G., Kulichenko A.N. Osobennosti seroprevalentnosti k *Coxiella burnetii* u bol'nyh brucellezom, prozhivauschim na enzootichnoi territorii. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 83 – 91. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-83-91 (In Russian)
- Chekanova T.A., Petremgvldishvili K. Lihoradka Ku v Rossiiskoi Federacii: vzglyad na zabolevaemost' cherez prizmu urovnya razvitiya laboratornoi diagnostiki. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*, 2022, vol. 21, no. 6, pp. 5 – 12. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-6-5-12 (In Russian)
- Shpynov SN, Rudakov NV, Zelikman SYu. Analysis of Q fever incidence in the Russian Federation between 1957 and 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(3):141-6 (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2021-3-141-146
- Chislennost' naseleniya municipal'nyh obrazovaniy Respubliki Tatarstan na nachalo 2024 goda. *Kazan'*: Tatarstanstat, 2024. 21 s. (In Russian) URL: <https://16.rosstat.gov.ru/naseleenie>
- Respublika Tatarstan. *Kratkii statisticheskii sbornik. Kazan'*: Tatarstanstat, 2024. 37 s. (In Russian) URL: https://16.rosstat.gov.ru/publication_collection/document/41917
- Karmokov I.A., Riabiko E.G., Baimova R.R., Buts L.V., Khalilov E.S., Grechishkina D.I., Lyzenko I.S., Bachinin I.A., Tokarevich N.K. «Kleschevie» infekcii v Leningradskoi oblasti: zabolevaemost' i seroprevalentnost'. *Zhurnal infektologii*, 2024, vol. 16, no. 1, pp. 67-74. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-1-67-74 (In Russian)
- Wielders C.C., Teunis P.F., Hermans M.H., Van Der Hoek W., Schneeberger P.M. Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): estimation of the serore-

sponse onset from antibody levels. *Epidemics*, 2015, vol. 13, pp. 37-43. DOI: 10.1016/j.epidem.2015.07.001

26. Yakovlev E.A., Borisevich S.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V. Morbidity Rates of Q Fever in the Rus-

sian Federation and European Countries: Realities and Problems. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2015;(4):49–54 (In Russ). doi:10.21055/0370-1069-2015-4-49-54

Авторский коллектив:

Токаревич Николай Константинович — заведующий лабораторией зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: tokarevich@pasteurorg.ru

Исаева Гузель Шавхатовна — заместитель директора Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии; заведующий кафедрой микробиологии им. академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(843)236-67-91, e-mail: guisaeva@rambler.ru

Кармоков Ислам Анатольевич — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: karmokov@pasteurorg.ru

Баимова Регина Равилевна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: baimova@pasteurorg.ru

Гречишкина Дарья Игоревна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: grechishkina@pasteurorg.ru

Лызенко Иван Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: lyzenko@pasteurorg.ru

Рябико Екатерина Геннадьевна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: riabiko@pasteurorg.ru

Фрейлихман Ольга Александровна — старший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: freilikhman@pasteurorg.ru

Халилов Эрик Серкалиевич — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: khalilov@pasteurorg.ru

Глязутгинова Гульнара Фанилевна — врач-эпидемиолог специализированной консультативно-диагностической поликлиники Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии; тел.: 8(843)264-41-94, e-mail: florimel17@yandex.ru

Исаева Регина Алексеевна — врач-эпидемиолог специализированной консультативно-диагностической поликлиники Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии; тел.: 8(843)236-67-91, e-mail: isaevr@yandex.ru

Савицкая Татьяна Александровна — заведующая лабораторией эпидемиологии и природно-очаговых инфекций Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, к.б.н.; тел.: 8(843)238-99-79, e-mail: tatasav777@mail.ru

Трифонов Владимир Александрович — ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и природно-очаговых инфекций Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, к.м.н.; тел.: 8(843)238-99-79, e-mail: vatrifonov@mail.ru

Патяшина Марина Александровна — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан; заведующий кафедрой эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан; тел.: 8 (843)238-98-54, e-mail: Marina.Patyashina@tatar.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА РЕВАКЦИНАЦИЮ 6-ЛЕТНИХ ДЕТЕЙ ПРОТИВ КОКЛЮША

А.В. Рудакова^{1,2}, Р.В. Полибин³, С.М. Харит^{1,4}, А.А. Вильниц^{1,4}, Ю.В. Лобзин^{1,5}

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

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

³Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination of 6-year-old children

A.V. Rudakova^{1,2}, R.V. Polibin³, S.M. Kharit^{1,4}, A.A. Vilnitz^{1,4}, Yu.V. Lobzin^{1,5}

¹Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

³Institute of Public Health named after F.F. Erismann of Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁵North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время в Российской Федерации первичная вакцинация против коклюшной инфекции осуществляется 3 дозами вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка в 3; 4,5 и 6 мес. В 18 мес. осуществляется ревакцинация против дифтерии, коклюша и столбняка. В возрасте 6–7 и 14 лет осуществляются ревакцинации детей против дифтерии и столбняка без коклюшного компонента.

Ряд наблюдательных исследований показал, что клиническая эффективность вакцинации против коклюша существенно снижается со временем.

Цель: оценка эффективности затрат на ревакцинацию детей в возрасте 6 лет против коклюшной инфекции.

Материалы и методы: осуществлено моделирующее исследование эффективности затрат на ревакцинацию 6-летних детей против коклюша с применением бесклеточной вакцины. В базовом варианте анализ осуществлен с позиции общества (оценивались прямые медицинские и непрямые затраты) с учетом популяционного эффекта вакцинации. Заболеваемость коклюшем и обусловленная ею смертность соответствовали официальным показателям Министерства здравоохранения Российской Федерации. В базовом варианте временной горизонт исследования – 12 лет. Анализ затрат на терапию коклюша осуществлен на основе Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг. Затраты на вакцинацию рассчитывались с учетом средневзвешенной цены вакцины при госзакупках в июле – августе 2024 г. Непрямые затраты оценивали на основе недополученного валового

Abstract

Primary pertussis vaccination in the Russian Federation is carried out with 3 doses of the vaccine against diphtheria, whooping cough and tetanus at 3; 4.5 and 6 months. At 18 months, children are revaccinated against diphtheria, whooping cough and tetanus. At the age of 6-7 and 14 years, children are revaccinated against diphtheria and tetanus without the whooping cough component. Observational studies have shown that the clinical effectiveness of vaccination against whooping cough significantly decreases over time.

The aim of the work is to assess the cost-effectiveness of revaccination of 6-year-old children against whooping cough infection.

Material and methods. A modeling study of the cost-effectiveness of revaccination of 6-year-old children against whooping cough using an acellular vaccine was carried out from the societal perspective (direct medical and indirect costs were estimated) taking into account the herd effect of vaccination. The incidence of whooping cough and mortality associated with it corresponded to the official indicators of the Ministry of Health of the Russian Federation. In the base case the time horizon of the study is 12 years. The analysis of the costs of whooping cough therapy was carried out on the basis of the of the State Guarantees Program for the Free Provision of Medical Care to Citizens for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026. Vaccination costs were calculated taking into account the weighted average price of the vaccine during government procurement in July-August 2024. Indirect costs were estimated based on gross domestic product (GDP) loss due to temporary disability of patients' parents and death of patients. Costs and quality-adjusted life expectancy were discounted by 3% per year.

внутреннего продукта (ВВП) вследствие смерти пациентов и временной нетрудоспособности их родителей. Затраты и продолжительность жизни с учетом качества дисконтировали на 3% в год.

Результаты: эффективность затрат на ревакцинацию против коклюша детей в возрасте 6 лет — 205,110 тыс. руб./QALY. Объем предотвращенных затрат — 2,642 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного ребенка, в том числе 0,416 тыс. руб. — предотвращенные прямые медицинские затраты и 2,226 тыс. руб. — предотвращенные непрямые затраты.

Заключение: введение бустерной дозы вакцины против коклюша детям в возрасте 6 лет может рассматриваться с учетом принятых допущений в качестве экономически высокоэффективного вмешательства.

Ключевые слова: коклюш, ревакцинация, эффективность затрат.

Введение

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок первичная вакцинация против коклюшной инфекции осуществляется в Российской Федерации (РФ) 3 дозами вакцины против дифтерии, коклюша и столбняка в 3; 4,5 и 6 мес. В 18 мес. осуществляется ревакцинация против дифтерии, коклюша и столбняка. В возрасте 6 — 7 и 14 лет осуществляются ревакцинации детей против дифтерии и столбняка без коклюшного компонента.

Ряд наблюдательных исследований показал, что клиническая эффективность вакцинации против коклюша существенно снижается со временем [1, 2]. Это делает актуальной оценку экономической эффективности ревакцинации детей в возрасте 6 лет перед поступлением в школу. При этом фармакоэкономические исследования, проведенные с этой целью в разных странах, показали достаточно противоречивые результаты [3–5]. Это подчеркивает важность учета российских эпидемиологических и фармакоэкономических данных при принятии решения о целесообразности массового введения бустерной дозы вакцины.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на ревакцинацию детей в возрасте 6 лет против коклюшной инфекции.

Материалы и методы исследования

Анализ осуществляли методом марковского моделирования для детей в возрасте 6 лет. В базовом варианте анализ осуществляли с позиции общества. Заболеваемость коклюшем и обусловленная ею смертность соответствовали официальным показателям Министерства здравоохранения (МЗ) РФ [6]. Предполагали, что в вакцинированной популяции эффективность в первый год после ревакцинации — 76%, после чего снижается на 22% в год [7, 8]. При моделировании учитывали попу-

Results. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of revaccination of children aged 6 years against whooping cough is 205.110 thousand rubles / QALY. The volume of averted costs is 2.642 thousand rubles per vaccinated child, including 0.416 thousand rubles — averted direct medical costs and 2.226 thousand rubles — averted indirect costs.

Conclusion. Taking into account the accepted assumptions, a booster dose of pertussis vaccine to 6-year-old children can be considered as a highly cost-effective intervention.

Key words: pertussis; revaccination; cost-effectiveness.

ляционный эффект ревакцинации, т.е. снижение заболеваемости у невакцинированных детей на 45% [7]. Предполагали, что эффективность популяционного ответа снижается со временем аналогично снижению эффективности в вакцинированной популяции.

В базовом варианте временной горизонт исследования — 12 лет.

Снижение качества жизни пациентов вследствие заболевания коклюшем соответствовало опубликованным данным [5].

Анализ затрат на терапию коклюша осуществлен на основе Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг.

Доля случаев заболевания, потребовавших госпитализации, соответствовала при расчете данным Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга за 2023 г. (12%).

Средний объем затрат на терапию коклюша с учетом доли случаев заболевания, потребовавших и не потребовавших госпитализации, у детей в возрасте до 1 года — 14539,92 руб., 1–3 года — 12523,09 руб., 4 года — 11430,66 руб., 5–17 лет — 8911,68 руб.

Затраты на вакцинацию рассчитывались с учетом средневзвешенной цены госзакупок вакцины в июле — августе 2024 г. (www.zakupki.gov.ru) (2708,66 руб./дозу). Поскольку в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок в возрасте 6–7 лет дети должны получать вторую ревакцинацию против дифтерии и столбняка, затраты на осмотр перед вакцинацией не учитывали.

Непрямые затраты оценивали на основе недополученного валового внутреннего продукта (ВВП) вследствие временной нетрудоспособности родителей пациентов и преждевременной смерти пациентов в детском возрасте [9]. При расчете было сделано допущение, что уход за ребенком любого

возраста осуществляет мать. В связи с тем, что, по данным Росстата, в 2023 г. средняя величина заработной платы женщин составила в РФ 69,6% от заработной платы мужчин (https://rosstat.gov.ru/labour_costs), при расчете предполагали пропорциональное этому изменению недополученного ВВП.

Учитывали, что в случае ухода за больным ребенком в возрасте до 15 лет больничный лист предоставляется на весь период лечения ребенка в амбулаторных условиях или совместного пребывания с ребенком в медицинской организации при оказании ему медицинской помощи в стационарных условиях (условиях дневного стационара) [10].

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

При проведении анализа чувствительности оценивались эффективность затрат с позиции системы здравоохранения и вариант с отсутствием учета популяционного эффекта. Кроме того, осуществлен анализ с временным горизонтом 8 и 10 лет, а также анализ, предполагающий снижение и увеличение цены вакцины на 15%.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию представлены в таблице 1.

Расчет на 1 QALY 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 медицин-

ское 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 [11].

Впрочем, вероятно, для РФ величина готовности платить за 1 QALY, равная утроенной величине ВВП/душу населения, является несколько завышенной. 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 [12]. Анализ, проведенный в Израиле, также показал, что в качестве верхней границы затрат на 1 QALY может рассматриваться величина, равная 140% ВВП на душу населения [13].

Проведенный несколько позже анализ по 58 странам мира показал, что в среднем порог готовности платить за 1 QALY равен 135% ВВП/душу населения (21–300%), причем при увеличении величины ВВП/душу населения этот показатель имеет тенденцию к снижению, хотя в абсолютном выражении пороговая величина увеличивается. Так, в странах с высоким уровнем развития экономики, к которым с 2024 финансового года, по классификации Всемирного банка, относится и РФ (<https://data.worldbank.org/income-level/high-income?view=chart>), средняя пороговая величина готовности платить за 1 QALY — 120% ВВП/душу населения (21–300%) [14].

Из таблицы 1 видно, что ревакцинация 6-летних детей против коклюша является экономиче-

Таблица 1

Эффективность затрат на ревакцинацию 6-летних детей против коклюша (базовый вариант)

Параметры	Вакцинированная популяция	Невакцинированная популяция	Всего в вакцинированной и невакцинированной популяции
Количество предотвращенных случаев коклюша на 100 тыс. вакцинированных	551	4280	4831
Затраты на вакцинацию, тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного ребенка	2,709	0	2,709
Предотвращенные затраты на терапию коклюша, тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного ребенка	0,045	0,371	0,416
Всего дополнительные прямые медицинские затраты, тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного ребенка	2,664	-0,371	2,293
Предотвращенные непрямые затраты, тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного ребенка	0,308	1,918	2,226
Всего дополнительные затраты, тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированного ребенка	2,356	-2,289	0,067
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY в расчете на 1 вакцинированного ребенка	0,00004	0,00029	0,00033
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY			205,110

ски высокоэффективным вмешательством (затраты на 1 QALY равны 17% ВВП на душу населения, который составил в 2023 г. 1176,687 тыс. руб.). При этом в структуре предотвращенных затрат преобладают непрямые затраты, составляющие 84% от общей величины предотвращенных затрат. Предотвращенные затраты в вакцинированной популяции составляют 13% от общей величины предотвращенных затрат. Преваляирование снижения затрат, обусловленных заболеванием коклюшем именно в невакцинированной популяции, показывает исключительную важность широкого охвата ревакцинацией 6-летних детей, обеспечивающего развитие популяционного эффекта.

Надежность полученных результатов оценивалась в рамках анализа чувствительности (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что максимальное влияние на эффективность затрат на вакцинацию оказывают такие факторы, как перспектива исследования, т.е. позиция, с которой анализируется эффективность затрат, заболеваемость, учет популяционного эффекта и цена вакцины.

В случае анализа с позиции системы здравоохранения, когда учитываются только прямые медицинские затраты, затраты на 1 дополнительный QALY существенно увеличиваются по сравнению с анализом с позиции общества, когда учитываются и непрямые затраты.

Что касается заболеваемости коклюшем, в проведенных ранее российских исследованиях эффективности затрат на ревакцинацию детей 6–7-летнего возраста против коклюша при расчете предполагали существенно более высокий уровень заболеваемости по сравнению с официальными данными МЗ РФ. Так, в исследовании, опубликованном в 2021 г., предполагался 5-кратный уровень недооценки заболеваемости детей до 7 лет и 100-кратный – для более взрослых когорт населения [15].

В 2023 г. были опубликованы результаты оценки эффективности затрат на ревакцинацию против коклюша детей в возрасте 6–7 лет в Москве и Дальневосточном федеральном округе. В первом случае была принята гипотеза о том, что в старших возрастных группах уровень недооценки заболеваемости составлял 3 раза, а заболеваемость в возрасте 0–7 лет соответствует официально зарегистрированной [16]. Во втором случае предполагали, что недооценка выявляемости коклюша у детей 0–7 лет составляет 5 раз, а у детей в возрасте 8–17 лет – 20 раз [17].

Однако в 2023 г. в РФ повсеместно был внедрен в практику быстрый высокочувствительный метод ПЦР для диагностики коклюшной инфекции новой тест-системой, разработанной Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии Роспотребнадзора [18]. В связи с этим в настоящем исследовании в базовом варианте заболеваемость соответствовала официально зарегистрированной. При этом анализ чувствительности показал, что при предположении о заболеваемости коклюшем, превышающей официальный показатель в 2 раза, ревакцинация 6-летних детей будет доминирующим вмешательством, обеспечивающим снижение затрат государства на 2,566 тыс. руб. в расчете на одного вакцинированного ребенка.

Важнейший параметр при оценке эффективности затрат – учет популяционного эффекта, т.е. снижения заболеваемости в невакцинированной популяции. В ряде наблюдательных исследований не выявлено четких доказательств популяционного эффекта бустерных доз вакцины против коклюша в отношении детей младших возрастных групп [19–22]. В исследовании, проведенном в Швеции, было сделано предположение о возможном популяционном эффекте (снижении заболеваемости у детей младшего возраста) при ревакцинации де-

Таблица 2

Эффективность затрат на ревакцинацию 6-летних детей против коклюша (анализ чувствительности)

Вариант	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY
Базовый	205,110
Анализ с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат)	7037,364
Временной горизонт – 8 лет	1082,090
Временной горизонт – 10 лет	514,843
Анализ только в вакцинированной популяции без учета популяционного эффекта	62694,994
Снижение цены вакцины на 15%	Вакцинация доминирует (экономия 0,339 тыс. руб./вакцинированного)
Увеличение цены вакцины на 15%	1452,274
Увеличение заболеваемости коклюшем в 2 раза по сравнению с базовым вариантом	Вакцинация доминирует (экономия 2,566 тыс. руб./вакцинированного)

тей в 7-летнем возрасте [23]. В то же время исследование, проведенное в США, выявило наличие существенного (45%) популяционного эффекта при массовой вакцинации. При этом, однако, величина популяционного эффекта варьировала в крайне широких пределах (95% доверительный интервал — 1–70%) [7]. Наличие неопределенности, касающейся данного вопроса, делает крайне актуальным проведение соответствующих российских эпидемиологических исследований, а использование при моделировании величины популяционного эффекта, не подкрепленной в настоящее время российскими данными, является одним из ограничений проведенной оценки эффективности затрат.

Снижение временного горизонта, т.е. промежуток времени, в течение которого организаторы здравоохранения готовы ожидать возвращения средств в бюджет, влечет за собой некоторое увеличение коэффициента «Затраты/эффективность», но, как видно из таблицы 2, если ориентироваться на рекомендации ВОЗ, и при горизонте 8 лет вакцинация 6-летних детей может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства.

В случае снижения цены вакцины на 15% по сравнению с базовым вариантом вакцинация сможет рассматриваться как доминирующее вмешательство, т.е. затраты на вакцинацию будут меньше, чем объем предотвращенных затрат.

Заключение

Введение бустерной дозы вакцины против коклюша детям в возрасте 6 лет может рассматриваться с учетом принятых допущений в качестве экономически высокоэффективного вмешательства.

Литература

- Alghounaim M, Alsaffar Z, Alfraj A, Bin-Hasan S, Husain E. Whole-Cell and Acellular Pertussis Vaccine: Reflections on Efficacy // *Med Princ Pract.* - 2022. - Vol. 31(4). - P. 313-321. doi: 10.1159/000525468. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35696990; PMID: PMC9485965.
- Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения / С.М. Харит, О.В. Иоозефович, И.В. Фридман, Е.П. Начарова, К.К. Тихомирова // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12. — № 2. — С. 50–57.
- Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination Schedule in Israel / Langsam D, Kahana D, Shmueli E, Yamin D. // *Vaccines (Basel).* - 2021. - № 9(6). - P.590. doi: 10.3390/vaccines9060590. PMID: 34199574; PMID: PMC8228944.
- Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination for preschool children in Japan / Tanaka M, Okubo R, Hoshi SL, Ishikawa N, Kondo M. // *Vaccine.* - 2022. - №40(7). - P.1010-1018. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.001. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039195.
- Evaluation of pre-school pertussis booster vaccination in Shanghai, China: A cost-effectiveness analysis / Ren J, Huang Z, Tian J, Li Z, Shen S, Yan H, Wang N, Hu J, Ma X, Ma Z, Liu J, Lu Y, Sun X. // *Vaccine.* - 2024. - Vol. 42(21). - P. 126162. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126162. Epub 2024 Jul 27. PMID: 39069462.
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма N 2), 2023 г.
- Estimating Population-Level Effects of the Acellular Pertussis Vaccine Using Routinely Collected Immunization Data / Rane MS, Halloran ME. // *Clin Infect Dis.* - 2021. - Vol. 73(11). - P. 2101-2107. doi: 10.1093/cid/ciab333. PMID: 33881527; PMID: PMC8826262.
- Tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccine for prevention of pertussis among adults aged 19 years and older in the United States: A cost-effectiveness analysis / Cho BH, Acosta AM, Leidner AJ, Faulkner AE, Zhou F. // *Prev Med.* - 2020. - Vol. 134:106066. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106066. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199910; PMID: PMC7378888.
- Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов / Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Ивахненко О.И. Москва. — ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России. - 2017. - 24 с.
- Приказ Минздрава России от 23.11.2021 N 1089н (ред. от 13.12.2022) «Об утверждении Условий и порядка формирования листов нетрудоспособности в форме электронного документа и выдачи листов нетрудоспособности в форме документа на бумажном носителе в случаях, установленных законодательством Российской Федерации» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.11.2021 N 66067)
- 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>
- Estimating the range of incremental cost-effectiveness thresholds for healthcare based on willingness to pay and GDP per capita: A systematic review / Iino H, Hashiguchi M, Hori S. // *PLoS One.* - 2022. - Vol. 17. - №4. - P. e0266934. doi: 10.1371/journal.pone.0266934. PMID: 35421181; PMID: PMC9009631.
- Cost-Effectiveness Threshold for Healthcare: Justification and Quantification / Yanovskiy M, Levy ON, Shaki YY, Zigdon A, Socol Y. // *Inquiry.* - 2022. - Vol. 59:469580221081438. doi: 10.1177/00469580221081438. PMID: 35549935; PMID: PMC9109272.
- Framework for developing cost-effectiveness analysis threshold: the case of Egypt / Fasseeh AN, Korra N, Elezbawy B, Sedrak AS, Gamal M, Eldessouki R, Eldebeiky M, George M, Seyam A, Abourawash A, Khalifa AY, Shaheen M, Abaza S, Kal Z. // *J Egypt Public Health Assoc.* - 2024. - Vol. 99. - №1. - P.12. doi: 10.1186/s42506-024-00159-7. PMID: 38825614; PMID: PMC11144683.
- Моделирование потенциального эффекта ревакцинации против коклюша детей в 6–7 и 14 лет в рамках национального календаря профилактических прививок / Брико Н.И., Миндлина А.Я., Михеева И.В. и др. // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* - 2021. - Vol. 20. - №5. - P. 4–20. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-4-20>.
- Экономическая оценка вакцинации детей от коклюшной инфекции в городе Москва / Светличная С.В., Мазанкова Л.Н., Попович Л.Д., Елагина Л.А. // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* — 2023. — Т. 3, № 3. - P. 8–19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-37>
- Оценка экономической эффективности вакцинации против коклюша на основе данных реальной клинической практики / Светличная С.В., Елагина Л.А., Попович Л.Д. // *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* — 2023. — Т. 3, № 1. — P. 9–19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-27>.

18. Москва, 19 августа 2024 г. /ТАСС/ Пресс-служба Роспотребнадзора. В РФ за 2024 год вакцинировали от коклюша более 1,5 млн человек. <https://tass.ru/obschestvo/21634645>

19. Effectiveness of acellular pertussis vaccine and evolution of pertussis incidence in the community of Madrid from 1998 to 2015 / Latasa P, Garcia-Comas L, de Miguel AG, Barranco MD, Rodero I, Sanz JC, et al. // *Vaccine*.- 2018.- Vol.36.- №12.- P.1643–9.

20. Monitoring the impact of vaccination on pertussis in infants using an active hospital-based pediatric surveillance network results from 17 years' experience, 1996–2012, France / Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Guiso N, Levy-Bruhl D, Renacoq P. // *Pediatr Infect Dis J*.- 2015.- Vol.34.- №8.- P. 814–20.

21. The impact of pre-school booster vaccination of 4-6-year-old children on pertussis in 0-1-year-old children / Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Andersen PH, Melbye M. // *Vaccine*.- 2006.- Vol. 24.- №9.- P.1401–7.

22. Pertussis epidemiology including direct and indirect effects of the childhood pertussis booster vaccinations, Norway, 1998–2019 / Seppala E, Kristoffersen AB, Boas H, Vestheim DF, Greve-Isdahl M, De Blasio BF, et al. // *Vaccine*.- 2022.- Vol.40 (23).- P. 3142–9.

23. Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine / Lavine JS, Bjornstad ON, de Blasio BF, Storsaeter J. // *Vaccine*.- 2012; Vol. 30.- №3.- P. 544–51.

References

1. Alghounaim M, Alsaffar Z, Alfraij A, Bin-Hasan S, Husain E. Whole-Cell and Acellular Pertussis Vaccine: Reflections on Efficacy // *Med Princ Pract*.- 2022.- Vol. 31(4).- P. 313-321. doi: 10.1159/000525468. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35696990; PMCID: PMC9485965.

2. Harit S.M., Iozefovich O.V., Fridman I.V., Nacharova E.P., Tihomirova K.K. Vakcinoprofilaktika kokljusha: problemy, vozmozhnye resheniya // *Zhurnal infektologii*.- 2020.- T. 12.- № 2.- S. 50-57.

3. Langsam D, Kahana D, Shmueli E, Yamin D. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination Schedule in Israel. // *Vaccines (Basel)*.- 2021.- № 9(6).- P.590. doi: 10.3390/vaccines9060590. PMID: 34199574; PMCID: PMC8228944.

4. Tanaka M, Okubo R, Hoshi SL, Ishikawa N, Kondo M. Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination for pre-school children in Japan. // *Vaccine*.- 2022.- №40(7).- R.1010-1018. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.01.001. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35039195.

5. Ren J, Huang Z, Tian J, Li Z, Shen S, Yan H, Wang N, Hu J, Ma X, Ma Z, Liu J, Lu Y, Sun X. Evaluation of pre-school pertussis booster vaccination in Shanghai, China: A cost-effectiveness analysis // *Vaccine*.- 2024.- Vol. 42(21).- P. 126162. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126162. Epub 2024 Jul 27. PMID: 39069462.

6. Svedenija ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolovanijah (forma N 2), 2023 g.

7. Rane MS, Halloran ME. Estimating Population-Level Effects of the Acellular Pertussis Vaccine Using Routinely Collected Immunization Data // *Clin Infect Dis*.- 2021.- Vol. 73(11).- P. 2101-2107. doi: 10.1093/cid/ciab333. PMID: 33881527; PMCID: PMC8826262.

8. Cho BH, Acosta AM, Leidner AJ, Faulkner AE, Zhou F. Tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccine for prevention of pertussis among adults aged 19 years and older in the United States: A cost-effectiveness analysis // *Prev Med*.- 2020.- Vol. 134:106066. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106066. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199910; PMCID: PMC7378888.

9. Omel'janovskij V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Ivahnenko O.I. Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-jekonomicheskikh issledovanij lekarst-

vennyh preparatov. Moskva.- FGBU «СJeKKMP» Minzdrava Rossii.- 2017.- 24 s.

10. Prikaz Minzdrava Rossii ot 23.11.2021 N 1089n (red. ot 13.12.2022) "Ob utverzhdenii Uslovij i porjadka formirovani-ja listkov netrudosposobnosti v forme jelektronnoho dokumenta i vydachi listkov netrudosposobnosti v forme dokumenta na bumazhnom nositele v sluchajah, ustanovlennyh zakonodatel'stvom Rossijskoj Federacii" (Zaregistrovano v Minjuste Rossii 29.11.2021 N 66067)

11. 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>

12. 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.- Vol. 17.- №4.- P. e0266934. doi: 10.1371/journal.pone.0266934. PMID: 35421181; PMCID: PMC9009631.

13. Yanovskiy M, Levy ON, Shaki YY, Zigdon A, Socol Y. Cost-Effectiveness Threshold for Healthcare: Justification and Quantification // *Inquiry*.- 2022.- Vol. 59:469580221081438. doi: 10.1177/00469580221081438. PMID: 35549935; PMCID: PMC9109272.

14. Fasseeh AN, Korra N, Elezbawy B, Sedrak AS, Gamal M, Eldessouki R, Eldebeiky M, George M, Seyam A, Abourwash A, Khalifa AY, Shaheen M, Abaza S, Kal Z. Framework for developing cost-effectiveness analysis threshold: the case of Egypt // *J Egypt Public Health Assoc*.- 2024.- Vol. 99.- №1.- P.12. doi: 10.1186/s42506-024-00159-7. PMID: 38825614; PMCID: PMC11144683.

15. Briko N. I., Mindlina A. Ja., Miheeva I. V. i dr. Modelirovanie potencial'nogo jeffekta revakcinacii protiv kokljusha detej v 6–7 i 14 let v ramkah nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok // *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*.- 2021.- Vol. 20.- №5.- P. 4–20. <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-5-4-20>.

16. Svetlichnaja S. V., Mazankova L. N., Popovich L. D., Elagina L. A. Jekonomicheskaja ocenka vakcinacii detej ot kokljushnoj infekcii v gorode Moskva // *Real'naja klinicheskaja praktika: dannye i dokazatel'stva*.- 2023.- Vol. 3.- №3.- P. 8–19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-37>

17. Svetlichnaja S. V., Elagina L. A., Popovich L. D. Ocenka jekonomicheskoi jeffektivnosti vakcinacii protiv kokljusha na osnove dannyh real'noj klinicheskoi praktiki // *Real'naja klinicheskaja praktika: dannye i dokazatel'stva*.- 2023.- Vol. 3.- №1.- P. 9–19. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-27>.

18. Москва, 19 августа 2024 г. /ТАСС/ Пресс-служба Роспотребнадзора. В РФ за 2024 год вакцинировали от коклюша более 1,5 млн человек. <https://tass.ru/obschestvo/21634645>

19. Latasa P, Garcia-Comas L, de Miguel AG, Barranco MD, Rodero I, Sanz JC, et al. Effectiveness of acellular pertussis vaccine and evolution of pertussis incidence in the community of Madrid from 1998 to 2015 // *Vaccine*.- 2018.- Vol.36.- №12.- P.1643–9.

20. Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Guiso N, Levy-Bruhl D, Renacoq P. Monitoring the impact of vaccination on pertussis in infants using an active hospital-based pediatric surveillance network results from 17 years' experience, 1996–2012, France // *Pediatr Infect Dis J*.- 2015.- Vol.34.- №8.- P. 814–20.

21. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Andersen PH, Melbye M. The impact of pre-school booster vaccination of 4-6-year-old children on pertussis in 0-1-year-old children // *Vaccine*.- 2006.- Vol. 24.- №9.- P.1401–7.

22. Seppala E, Kristoffersen AB, Boas H, Vestrheim DF, Greve-Isdahl M, De Blasio BF, et al. Pertussis epidemiology including direct and indirect effects of the childhood pertussis booster vaccinations, Norway, 1998 – 2019 // *Vaccine*.- 2022.- Vol.40 (23).- P. 3142 – 9.

23. Lavine JS, Bjornstad ON, de Blasio BF, Storsaeter J. Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine // *Vaccine*.- 2012; Vol. 30.- №3.- P. 544 – 51.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна – старший научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, д.фарм.н., профессор; тел.: +7-931-966-54-37, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Полибин Роман Владимирович – заместитель директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н., доцент, главный внештатный специалист-эпидемиолог МЗ РФ; тел.: +7-926-349-52-43, e-mail: polibin_r_v@staff.sechenov.ru

Харит Сусанна Михайловна – руководитель отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального 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

Вильниц Алла Ароновна – ведущий научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: (812)234-68-55, e-mail: vilnitz@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович – президент Федерального 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



АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И АНТИ-БМК БОЛЕЗНЬ (СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА): КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г.Э. Лысенко, К.В. Козлов, Е.В. Крюков, Д.М. Шахманов, В.Г. Арсеньев, Р.Е. Лахин, А.В. Любимов, А.А. Селькина

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

Adenovirus infection and anti-GBM disease (Goodpasture syndrome): a clinical case

G.E. Lysenko, K.V. Kozlov, E.V. Kryukov, D.M. Shakhmanov, V.G. Arsentiev, R.E. Lahin, A.V. Lyubimov, A.A. Selkina
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Синдром Гудпасчера — аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие появления антител к базальной мембране клубочков, является редким и потенциально опасным осложнением инфекционных заболеваний, таких как грипп, новая коронавирусная инфекция, аденовирусная инфекция. Течение может быть нетипичным и проявляться как тяжелая форма вирусного заболевания, осложненного острым респираторным дистресс-синдромом и сепсисом на фоне присоединившейся бактериальной инфекции. Необходимые методы диагностики могут быть недоступны или выполняться с большой задержкой в случае направления биологического материала в сторонние организации. Своевременная установка диагноза и начало специфического лечения способны снизить летальность почти в 2 раза. В статье представлен клинический случай пациента с синдромом Гудпасчера, находившегося в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с острой респираторной вирусной инфекцией, осложненной полисегментарной пневмонией.

Ключевые слова: анти-БМК болезнь, острый респираторный дистресс-синдром, синдром Гудпасчера, пневмония, острая дыхательная недостаточность.

Введение

В 1919 г. во время пандемии гриппа доктор Эрнест Уильям Гудпасчер впервые описал пациента, инфекционное заболевание которого осложнилось кровохарканием и острым гломерулонефритом. В течение многих лет оно носило его имя — синдром Гудпасчера. В настоящее время термин «анти-БМК болезнь» является более предпочтительным [1]. Частота встречаемости у мужчин и женщин одинаковая и составляет 0,5–1 человек на 1 млн населения. Возрастное распределение — бимодальное с пиком возникновения у мужчин в 20 лет, с более выраженным поражением легких, а у женщин в 60 лет, часто сопровождающееся только гломерулонефритом [2].

Данное заболевание является опасным для жизни васкулитом мелких сосудов (капилляри-

Abstract

Goodpasture's syndrome, an autoimmune disease resulting from the appearance of antibodies to the glomerular basement membrane, is a rare and potentially dangerous complication of infectious diseases such as influenza, new coronavirus infection, adenovirus infection. The course may be atypical and manifest as a severe form of viral disease complicated by acute respiratory distress syndrome and sepsis against the background of an accompanying bacterial infection. The necessary diagnostic methods may be unavailable or performed with a significant delay if biological material is sent to third-party organizations. Timely diagnosis and initiation of specific treatment can reduce mortality by almost half. The article presents a clinical case of a patient with Goodpasture syndrome who was at the clinic of infectious diseases S.M. Kirov Military Medical Academy with acute respiratory viral infection complicated by polysegmental pneumonia.

Key words: anti-GBM disease, acute respiratory distress syndrome, Goodpasture's syndrome, pneumonia, acute respiratory failure.

том) почек и легких, при этом у большинства пациентов развивается быстро прогрессирующий гломерулонефрит, а у 40–60% возникает диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК). Летальность без специфической терапии достигает 96%, и до 47% на фоне лечения [3]. Патогенез развития осложнений связан с отложением в альвеолярной и клубочковой базальной мембране циркулирующих аутоантител, направленных против антигенов коллагена IV типа в базальных мембранах клубочков и альвеол. Точный механизм образования аутоантител неизвестен, но, вероятно, связан с факторами окружающей среды, инфекциями или прямым повреждением почек и легких у генетически восприимчивых людей [4]. Установлены ассоциации с гриппом, аденовирусом, новой коронавирусной инфекцией и вакцинацией от нее [5].

Типичная клиническая картина заболевания – рено-пульмональный синдром, однако описано значительное количество других типов проявления. Большинство пациентов сообщают о проренальном периоде, сопровождающемся усталостью и недомоганием, продолжительностью от 1 недели до нескольких месяцев. При рентгенографии легких (Рг ОГК) обычно выявляют двустороннюю легочную консолидацию. Описаны случаи диффузного легочного кровотечения при нормальной рентгенологической картине. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) – двустороннее легочное затемнение, признаки диффузного легочного альвеолита [6]. Легочная симптоматика иногда может развиваться за несколько недель или месяцев до поражения почек. В общем анализе мочи часто встречается микрогематурия, реже макрогематурия, протеинурия умеренная, но иногда может развиваться нефритический синдром [6]. Диагностика заболевания основана на иммуноферментном анализе на антитела IgG к базальной мембране клубочков. Следует отметить, что примерно у 10% пациентов с подтвержденным заболеванием по данным биопсии почек антитела не выявляются. Поэтому отрицательный тест на антитела анти-БМК не исключает его [7]. Целью лечения является снижение воспаления в почках, удаление циркулирующих патогенных аутоантител и подавление их образования. Согласно Клиническому практическому руководству по лечению гломерулярных заболеваний [3], терапия должна быть основана на плазмаферезе (ПЛФ) (в объеме 40–50 мл на кг идеальной массы тела), циклофосфамиде (при неэффективности ритуксимаб) и глюкокортикостероидах (метилпреднизолон). ПЛФ рекомендуется всем пациентам за исключением тех, кто имеет 100% клубочковых полулуний или склероз клубочков более 50%. Американское общество афереза (American Society for Apheresis, ASFA) рекомендует ПЛФ пациентам, у которых наблюдается ДАК вне зависимости от функции почек и потребности в диализе [8]. Ритуксимаб все чаще используется в лечении иммуноопосредованных гломерулярных заболеваний. Механизм связан с истощением CD-20-позитивных В-клеток посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, комплементзависимой цитотоксичности и апоптоза, что ведет к подавлению выработки антител. Он продемонстрировал эффективность при АНЦА- васкулите и мембранозной нефропатии, но его использование при лечении анти-БМК болезни остается ограниченным ввиду отсутствия контролируемых исследований [9]. Ритуксимаб вызывает полную ремиссию альвеолярного кровотечения, но не улучшает почечные исходы у пациентов, зависящих от диализа, даже если титр анти-

тел стал отрицательным [10]. Препарат быстро выводится из кровообращения при применении ПЛФ, поэтому после его введения до следующего сеанса должно пройти не менее 48 ч [5]. Заболевание обычно однофазное, рецидивы редки (в основном у курильщиков), поддерживающая длительная иммуносупрессивная терапия не требуется [3].

Клинический случай

Пациент Е., мужской пол, 17 лет, в анамнезе перенес острое респираторное заболевание (ОРЗ), сопровождавшееся фебрильной лихорадкой (ФЛ), ларинготрахеитом, лечился в медицинском пункте. Через 47 дней появилось першение в горле, насморк, кашель и озноб. На второй день болезни обратился к врачу. На момент осмотра небные миндалины гиперемированы с единичными гнойными фолликулами, носовое дыхание затруднено, температура 39,3°C. Выполнена Рг ОГК, на которой выявлена инфильтрация в левом легком. Для дальнейшего лечения пациент направлен в госпиталь. При поступлении температура 37°C, SpO₂ – 97%. На второй день госпитализации лихорадка до 40°C, снижение SpO₂ до 88%. На КТ ОГК – двусторонняя полисегментарная инфильтрация легочной ткани. Во время госпитализации осуществлен ряд диагностических лабораторных исследований (данные представлены в таблице). В ПЦР (мазок из носоглотки) выявлена ДНК аденовируса. С учетом прогрессирования дыхательной недостаточности пациент переведен в ОРИТ клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

На момент поступления – состояние средней степени тяжести. Жалобы на кашель, общую слабость. Катаральные проявления не отличались от описанных на предыдущем этапе. Сознание ясное. Неврологический статус без особенностей. Критика снижена, выраженная эмоциональная лабильность. При общении быстро истощается, адинамичен. Кожный покров физиологической окраски и влажности. Температура тела 36,7°C. Дыхание эффективное (SpO₂ 98–100%) на фоне инсуффляции увлажненного кислорода 5 л/мин. Вне кислородной поддержки SpO₂ – 89–90%. ЧДД 18–22 в мин. Гемодинамика стабильная. Живот мягкий. Физиологические оправления в норме. На момент первичного осмотра тяжесть состояния была обусловлена острой дыхательной недостаточностью (ОДН) и интоксикационным синдромом. Произведен забор бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на бактериологическое (МБИ), микроскопическое и серологические (СИ) исследования. Выполнена Рг ОГК (рис. 1А). Сформулирован предварительный комбинированный диагноз: 1. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (ПЦР на ДНК аденовируса «+», грамм+ кокки) тяжелое течение, SMART-COP 4

Данные лабораторных исследований пациента до госпитализации в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Общий анализ крови					
Гемоглобин (г/л)	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	Сегментоядерные (%)	Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	Тромбоциты ($\times 10^9/л$)
119	3,9	12,4	94	3,5	164
Общий анализ мочи					
Цвет	Удельная плотность (г/мл)	Белок (г/л)	рН	Лейкоциты (клеток в поле зрения)	Бактерии
Светло-желтый	1,050	1	6,5	1 – 2 – 3	+
Биохимический анализ мочи					
Креатинин (мкмоль/л)	Мочевина (ммоль/л)	С-реактивный белок (мг/л)	Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	Аспаратаминотрансферазы (Ед/л)	Глюкоза (ммоль/л)
164	12,1	29,6	17	33	5

балла. 2. Аденовирусная инфекция. Острый фарингитонзиллит. Осложнения основного заболевания: Дыхательная недостаточность I степени. Двусторонний малый параневмонический экссудативный плеврит. Острый инфекционный экссудативный малый перикардит без сердечной недостаточности. Инфекционно-токсическая нефропатия. Анемия легкой степени тяжести. Начата дезэскалационная антибактериальная терапия с учетом результатов окраски по Граму, микроскопии (нейтрофилов 94%) и тяжести основного заболевания – внутривенно левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, цефтаролина фосамил 600 мг 2 раза в сутки. Позиционирование пациента в пром-позиции.

2-е сутки – прогрессирование ОДН, что потребовало назначения высокопоточной назальной оксигенации (Hi-Flow). С учетом двустороннего поражения легких (рис. 1Б), острого начала заболевания, снижения соотношения P/F (p/f) на фоне Hi-Flow с потоком 40 л/мин до 250 у пациента был диагностирован острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) легкой степени тяжести [11]. Исходя из клинической картины (быстро прогрессирующая ОДН вследствие развития ОРДС), данных лабораторных методов исследования (нарастание плазменной концентрации С-реактивного белка выше 5 раз от верхней границы нормы, лимфопения менее $1 \times 10^9/л$), состояние было расценено как синдром цитокинового шторма, начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – дексаметазон 20 мг/сут.

3-и сутки – дальнейшее нарастание признаков ОДН потребовало увеличения потока кислорода до 50 л/мин и FiO₂ до 70%. Сохранялась ФЛ. СИ и МБИ исследования, взятые на момент поступления, не выявили вирусных и бактериальных патогенов.

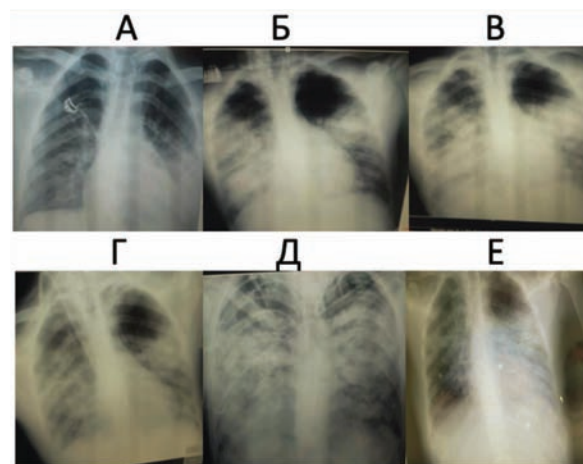


Рис. 1. Динамика рентгенологической картины органов грудной клетки. Сутки пребывания в ОРИТ: А – 1-е; Б – 2-е; В – 4-е; Г – 5-е; Д – 7-е; Е – 15-е

4-е сутки – состояние прежнее. Отмечалось повышение концентрации прокальцитонина до 4 нг/мл (динамика лабораторных показателей представлена на рисунке 2). С учетом отсутствия клинического ответа на проводимую терапию и нетипичное течение заболевания, начата дифференциальная диагностика с системными васкулитами (СКВ и АНЦА-васкулит). Проведен повторный забор БАЛ на МБИ. Выполнена Pг ОГК (рис 1В).

5-е сутки (1-е сутки ИВЛ) – с учетом прогрессирования ОДН, выполнена смена респираторной поддержки на НИВЛ. В положении пром-позиции p/f – 150 (динамика представлена на рисунке 3), ЧДД от 22 до 30 в мин. На Pг ОГК – увеличение объема поражения легких (рис. 1Г). По данным МБИ БАЛ (3-и сутки после поступления) выявлены *Klebsiella pn.* КОЕ 10^4 и *P. aeruginosa* КОЕ 10^4 , проду-

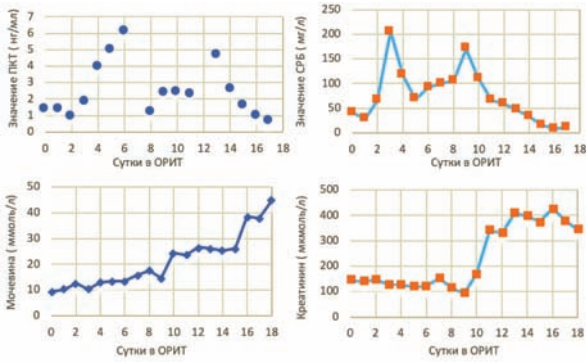


Рис. 2. Динамика прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), мочевины и креатинина за время нахождения пациента в ОРИТ



Рис. 3. Динамика изменения соотношения P/F (индекс Горовица) после начала искусственной вентиляции легких

цирующие ферменты β -лактамаз NDM-1 и OXA-48. С учетом отрицательной динамики, сохраняющейся ФЛ, сроков проведения антибактериальной терапии, наличия факторов резистентности и тяжести состояния пациента, было принято решение о замене проводимой терапии на азтреонам и цефтазидим-авибактам (расчет необходимой дозы препаратов осуществлялся ежедневно по скорости клубочковой фильтрации). Произведен мазок из носоглотки с целью выполнения молекулярно-генетического исследования — обнаружена ДНК аденовируса.

6-е сутки (2-е сутки ИВЛ) — с целью недопущения самопроизвольного повреждения легких пациентом (снижение р/ф и прогрессирование тахипноэ) был выполнен перевод на ИВЛ с продолженной (планируемой до 48 ч) медикаментозной миоплегии. При анализе суммарного количества иммуноглобулинов G и M (IgG и IgM) обнаружено резкое снижение IgG до 1,1 г/л и повышение IgM до 17 г/л. Полученные данные были расценены как проявление вторичного иммунодефицита. По жизненным показаниям начата терапия IgG (0,2 г/кг) — однократное введение в течение 24 ч. Выполнен забор БАЛ на МБИ.

7-е сутки (3-е сутки ИВЛ) — умеренная положительная динамика в виде снижения выраженности лихорадки, лейкоцитоза, р/ф без динамики. С учетом прогнозируемой длительной ИВЛ, нахождения пациента в прон-позиции, произведена пункционно-дилатационная трахеостомия. Проведен сеанс гемосорбции крови. Выполнена Pг ОГК (рис. 1Д).

8-е сутки (4-е сутки ИВЛ) — показатели газообмена ухудшились, ОРДС расценен как тяжелый. К терапии добавлен сурфактант по схеме: 75 мг 2 раза в сутки ингаляционно в течение 5 дней. С учетом тяжелого поражения легких, сохраняющейся гематурии, наличия легкой протеинурии, молодого возраста пациента, нетипичного течения аденовирусной пневмонии, не подтвержденными лабораторно СКВ и АНЦА-васкулитом, было принято решение о диагностике болезни анти-БМК антител. Взята кровь на анализ — антитела к базальной мембране клубочков. Повторный забор БАЛ на МБИ. По результатам исследования (от 6 суток с момента поступления) данных за патологическую микрофлору нет. По данным СИ мазка из носоглотки выявлена ДНК аденовируса (исследование от 5 суток с момента поступления).

9-е сутки (5-е сутки ИВЛ) — умеренная положительная динамика, сопровождающаяся повышением р/ф (см. рис. 3). Принято решение о прекращении введения релаксантов, продолжена медикаментозная седация (МС). По результатам МБИ данных за патологическую микрофлору нет.

10-е сутки (6-е сутки ИВЛ) — во второй половине дня у пациента развилось тахипноэ, не связанное с лихорадкой, болевым синдромом и глубиной МС. Принято решение о повторном продленном введении мышечных релаксантов с оценкой респираторного статуса без их использования через 24 ч.

11-е сутки (7-е сутки ИВЛ) — респираторный статус прежний. С 13.00 у пациента развилась анурия. Повторный забор БАЛ на МБИ.

12-е сутки (8-е сутки ИВЛ) — с учетом субтотального поражения легких, уремии, через 12 ч после развития анурии начата заместительная почечная терапия (ЗПТ) в виде процедуры диализа (динамика креатинина представлена на рисунке 3). Остановлено введение мышечных релаксантов.

13-е сутки (9-е сутки ИВЛ) — состояние пациента стабильное, ИВЛ в режиме перемежающейся принудительной вентиляции (30–40% спонтанных дыханий). Сохранялась анурия, продолжена ЗПТ.

14-е сутки (10-е сутки ИВЛ) — получен положительный результат СИ на антитела к базальным мембранам клубочков. Диагноз дополнен: Системный некротизирующий васкулит (синдром Гудпасчера) с поражением легких (пневмонит, альвеолит), почек (быстро прогрессирующий

гломерулонефрит), иммунологическими (Gbm+) и гематологическими (анемия легкой степени тяжести) нарушениями. Острое течение с высокой активностью. С учетом субтотального поражения легких, высокого риска фатального ДАК на фоне основного заболевания, отсутствия возможности к экстренному проведению ПЛФ, было принято решение о проведении терапии по схеме: метилпреднизолон 1 г внутривенно в течение 3 дней, с последующим переходом на пероральный прием преднизолона 1 мг/кг в сутки, ритуксимаб 500 мг 1 раз в неделю, с курсовой дозой 2 г.

15-е сутки (11-е сутки ИВЛ) – положительная клиническая динамика в виде снижения потребности в кислородной поддержке, улучшения лабораторных показателей (см. рис. 2, 3) и данных Рг ОГК (рис. 1Е). МС остановлена, пациент переведен на вспомогательную вентиляцию легких. Сохранялась анурия, продолжена ЗПТ.

16-е сутки (12-е сутки ИВЛ) – фракция кислорода снижена до 30%, повышение р/ф до 360 (см. рис. 2). Диурез за сутки составил 850 мл. Продолжена ЗПТ.

17-е сутки – искусственная вентиляция легких завершена. Пациент дышал эффективно на фоне инсуффляции кислорода 5 л/мин. Диурез – 970 мл.

18-е сутки – сознание пациента ясное, дыхание самостоятельное без инсуффляции кислорода через трахеотомическую канюлю. Учитывая постоянную потребность в экстракорпоральных методах лечения, пациент переведен в специализированный стационар – клинику нефрологии и эфферентной терапии.

19-е сутки – темп диуреза восстановился. В дальнейшем пациент не нуждался в ЗПТ.

Обсуждение

У данного пациента заболевание проявлялось нетипично. Классического рено-пульмонального синдрома при поступлении не было, а изменения в общем анализе мочи, хотя и вызывали настороженность, но расценивались как проявление тяжелого течения основного заболевания. Быстрое прогрессирование острой дыхательной недостаточности с диффузным субтотальным поражением легких, отрицательные ПЦР-результаты «вирусной панели» из БАЛ на фоне хорошо контролируемой внутрибольничной инфекции заставили нас заподозрить системный васкулит. Трудно контролируемое течение ОРДС и полиорганной недостаточности привело к назначению терапии, нечасто применяемой в повседневном лечении внебольничной пневмонии [12] (глюкокортикостероиды, иммуноглобулины G, гемосорбция крови). С учетом удлиненного преаналитического этапа, несмотря на низкие терапевтические дозы и объемы, используемые до постановки окончательно-

го диагноза, у пациента не развились фатальные и необратимые осложнения. Выбранная специфическая терапия привела к быстрому регрессу ОДН и острого повреждения почек. Повторный положительный анализ на аденовирус в мазке из зева и его отрицательный результат в БАЛ указывают на аутоиммунное, а не прямое поражение легких.

Заключение

В клиническом случае приведен пример аденовирусной инфекции, осложнившейся анти-БМК болезнью, повлекшей развитие тяжелого ОРДС и острого повреждения почек. Настороженность, ранняя диагностика и начало терапии положительно влияют на исход при развитии данного заболевания. Возможное нетипичное, в том числе атипичное, течение синдрома Гудпасчера может маскироваться под «привычные» заболевания пациентов в инфекционных и реанимационных отделениях.

Литература

1. Fouka E., Drakopanagiotakis F., Steiropoulos P. Pathogenesis of Pulmonary Manifestations in ANCA-Associated Vasculitis and Goodpasture Syndrome // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 72, N 25. P. 240-249. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.05.004
2. Pedchenko V., Kitching A. R., Hudson B. G. Goodpasture's autoimmune disease — A collagen IV disorder // *Matrix Biology*. 2018. Vol. 71-72, P. 240–249. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.05.004
3. Rovin B., Adler S. et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases // *Kidney International*. 2021. Vol. 4, T.100. P. 1–276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.015
4. Reggiani F., L'Imperio V., Calatroni M., Pagni, F. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease // *Clinical and experimental rheumatology*. 2023. Vol. 41, N 5. P. 964–974. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/tep3k5>
5. Asim M., Akhtar M. Epidemiology, Impact, and Management Strategies of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2022. Vol. 15, P.129–138. DOI: 10.2147/IJNRD.S326427
6. Asim M., Akhtar M. Epidemiology, Impact, and Management Strategies of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2022. Vol. 15, P.129–138. DOI: 10.2147/IJNRD.S326427
7. Hellmark T., Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM) // *Journal of Autoimmunity*. 2014. Vol. 48–49, P. 108–112. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.024
8. McAdoo S. P., Pusey C. D. Anti-glomerular basement membrane disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017. Vol. 7, T. 12. P. 1162–1172. DOI: 10.2215/CJN.01380217
9. Schwartz J. Padmanabhan A. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue // *Journal of Clinical Apheresis*. 2016. Vol. 3, T. 31. P. 149–338. DOI: 10.1002/jca.21470

10. Jain R., Dgheim H., Bomback A. S. Rituximab for Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *Kidney international reports*. 2018. Vol. 4, T. 4. P. 614–618. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.12.002

11. Matthay M. A., Arabi, Y. et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024. Vol. 1, T.4. P. 37–47. DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS

12. Зайцев А.А., Макаревич А.М., Паценко М.Б., Синопальников А.И., Серговец А.А., Крюков Е.В. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих (методические указания). *Клиническая медицина*. 2024;102(3):212-229. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-212-229>

References

1. Fouka E., Drakopanagiotakis F., Steiropoulos P. Pathogenesis of Pulmonary Manifestations in ANCA-Associated Vasculitis and Goodpasture Syndrome // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 72, N 25. P. 240-249. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.05.004

2. Pedchenko V., Kitching A. R., Hudson B. G. Goodpasture's autoimmune disease — A collagen IV disorder // *Matrix Biology*. 2018. Vol. 71-72, P. 240–249. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.05.004

3. Rovin B., Adler S. et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases // *Kidney International*. 2021. Vol. 4, T.100. P. 1–276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.015

4. Reggiani F., L'Imperio V., Calatroni M., Pagni, F. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease // *Clinical and experimental rheumatology*. 2023. Vol. 41, N 5. P. 964–974. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/tep3k5>

5. Asim M., Akhtar, M. Epidemiology, Impact, and Management Strategies of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2022. Vol. 15, P.129–138. DOI: 10.2147/IJNRD.S326427

6. Asim M., Akhtar, M. Epidemiology, Impact, and Management Strategies of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2022. Vol. 15, P.129–138. DOI: 10.2147/IJNRD.S326427

7. Hellmark T., Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM) // *Journal of Autoimmunity*. 2014. Vol. 48–49, P. 108–112. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.024

8. McAdoo S. P., Pusey C. D. Anti-glomerular basement membrane disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017. Vol. 7, T. 12. P. 1162–1172. DOI: 10.2215/CJN.01380217

9. Schwartz J. Padmanabhan A. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue // *Journal of Clinical Apheresis*. 2016. Vol. 3, T. 31. P. 149–338. DOI: 10.1002/jca.21470

10. Jain R., Dgheim H., Bomback A. S. Rituximab for Anti-Glomerular Basement Membrane Disease // *Kidney international reports*. 2018. Vol. 4, T. 4. P. 614–618. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.12.002

11. Matthay M. A., Arabi, Y. et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024. Vol. 1, T.4. P. 37–47. DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS

12. Zaitsev A.A., Makarevich A.M., Patsenko M.B., Sinopalnikov A.I., Sergoventsev A.A., Kryukov E.V. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in military personnel (Guidelines). *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2024;102(3):212-229. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-11-212-229>

Авторский коллектив:

Лысенко Григорий Эмильевич — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-381-58-56, e-mail: grish.spb@bk.ru

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

Крюков Евгений Владимирович — начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)542-32-32, e-mail: vmeda-na@mail.ru

Шахманов Дмитрий Михайлович — старший преподаватель кафедры и клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-313-58-92, e-mail: Dmitry.shakhmanov@yandex.ru

Арсеньев Вагим Геннадьевич — начальник кафедры и клиники детских болезней им. С.М. Маслова Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-918-82-86, e-mail: rainman63@mail.ru

Лажин Роман Евгеньевич — профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-737-71-11, e-mail: doctor-lahin@yandex.ru

Любимов Александр Викторович — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-613-83-34, e-mail: sashalyubimov95@gmail.com

Селькина Анастасия Андреевна — клинический ординатор кафедры детских болезней им. М.С. Маслова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-099-43-36; e-mail: nastya.kovalyova.99@bk.ru



НЕТРАВМАТИЧЕСКИЙ РАЗРЫВ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ

М.А. Сайфуллин¹, Е.С. Махинова¹, Н.Н. Зверева¹, В.А. Морозов², Е.А. Волобуева²,
А.А. Богомолова², И.Н. Тюрин^{1,2}

¹ *Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия*

² *Инфекционная клиническая больница №1, Москва, Россия*

Atraumatic splenic rupture with acute Varicella-Zoster infection (chickenpox)

M.A. Sayfullin¹, E.S. Makhinova¹, N.N. Zvereva¹, V.A. Morozov², E.A. Volobueva², A.A. Bogomolova², I.N. Tyurin^{1,2}

¹ *Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia*

² *Infectious Diseases Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia*

Резюме

Ветряная оспа, несмотря на внедрение вакцинопрофилактики, остается распространенным заболеванием, преимущественно среди детей. В большинстве случаев ветряная оспа протекает без развития жизнеугрожающих состояний. Представленный нами случай нетравматического разрыва селезенки на фоне ветряной оспы у взрослого человека является седьмым описанным случаем за последние 55 лет. Мужчина госпитализирован в стационар инфекционной больницы с везикулярной сыпью, болью в животе и многократной рвотой с направительным диагнозом «Острый панкреатит, ветряная оспа». Диагноз «Ветряная оспа» установлен на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. При проведении компьютерной томографии с введением контрастного препарата диагностирован разрыв селезенки, по поводу которого проведена спленэктомия. На фоне противовирусной терапии положительная динамика. Послеоперационных осложнений не было.

Ключевые слова: ветряная оспа, селезенка, нетравматический разрыв, спленомегалия, спленэктомия.

Введение

Спленомегалия является одним из опорных клинических симптомов для ряда инфекционных заболеваний (инфекционный мононуклеоз, висцеральный лейшманиоз, малярия и т.д.). В 1981 г. Eichner et al. выделили 6 основных патофизиологических механизмов спленомегалии, из которых при инфекционных заболеваниях типичны застойная, инфильтративная, гипертрофическая (как за счет красной, так и за счет белой пульпы) и спленомегалия смешанного генеза [1]. Нетравматический разрыв селезенки (НРС) может осложнять инфекционные заболевания и наиболее часто регистрируется при заболеваниях, для которых спленомегалия является типичным симпто-

Abstract

Chickenpox, despite of introduction of vaccination, remains a common disease, mainly among children. In most cases, chickenpox is a self-limiting disease without the development of life-threatening conditions. The case of atraumatic splenic rupture associated with chickenpox is a too rare and we described seventh case over the past 55 years. The man was hospitalized in the infectious diseases hospital with a vesicular rash, abdominal pain and repeated vomiting with a referral diagnosis of "acute pancreatitis, chickenpox". The diagnosis of chickenpox was confirmed (family contact, typical rash and IgM-VZV). Splenic rupture was described with computed tomography with a contrasting agent. Splenectomy performed in first day of hospitalization. Symptoms resolved against the background of antiviral therapy. There were no surgical complications.

Key words: chickenpox, spleen, Varicella-Zoster, non-traumatic rupture, splenomegaly, splenectomy.

мом: инфекционном мононуклеозе — до 0,1–0,5% от всех случаев верифицированного заболевания [2]. В обзоре, включившем 926 описаний НРС с 1980 по 2008 г., смертность от НРС составила 12,2%, а инфекционный генез был подтвержден у 252 (27,3%) пациентов, из которых инфекционный мононуклеоз был диагностирован у 102, малярия — у 43, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция — у 13, ВИЧ-инфекция — у 8, лихорадка денге — у 7 человек. Остальные вирусные инфекции, ассоциированные с НРС, описаны как единичные случаи [3].

Ветряная оспа, несмотря на внедрение вакцинопрофилактики, остается распространенным заболеванием, преимущественно среди детей. Клинически значимые изменения со стороны се-

лезенки не считаются типичными при ветряной оспе (ВО) и описываются при генерализованных её формах [4]. В доступной литературе (по базам данных PubMed, Medscape, РИНЦ) мы нашли 7 описаний НРС при ветряной оспе с 1969 по 2018 г. [5–11], однако в двух работах [5,6] было схожее описание, в связи с чем мы рассматривали их как независимые сообщения об одном и том же пациенте. Таким образом, анализу были доступны 6 случаев, данные о которых приведены в таблице 1. Все пациенты были мужского пола от 21 до 32 лет. У 3 пациентов клинические симптомы развились в продромальном периоде ВО (до появления экзантемы). Спленэктомия выполнена 5. Все случаи закончились выздоровлением. Гистологическое исследование препаратов показывало как наличие структурных изменений, так и сохранность архитектоники органа.

Клинический случай

Мужчина 30 лет, доставлен в стационар бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с предварительным диагнозом «Ветряная оспа, острый панкреатит» в связи с жалобами на острую боль в левых отделах живота, тошноту, многократную рвоту, повышение температуры тела до 39,5°C и генерализованную сыпь. Заболевание дебютировало с появления боли в спине, затем возникли боль колющего характера в эпигастриальной области, тошнота, подъем температуры до 39,5°C с ознобом. С момента появления симптомов до госпитализации 4 раза наблюдались эпизоды кратковременной потери сознания, во время которых не происходило падений, ушибов и травм. На 2-й день от появления симптомов присоединились папулезные, везикулезные высыпания сначала на голове,

а на следующий день по всему телу, к вечеру развилась нестерпимая боль в левых отделах живота и неукротимая рвота.

В анамнезе: хронические заболевания не диагностированы, отмечалась пищевая аллергия в виде кожных высыпаний. Травмы, хронические заболевания, перенесенные операции отрицает. Ветряной оспой ранее не болел. За 2 недели до заболевания был внутрисемейный контакт по ветряной оспе (с дочерью, посещающей детский сад).

При поступлении в стационар температура тела 39,5°C, сознание ясное (ШКГ = 15 баллов). По всему телу полиморфная сыпь (пятнистая, папулезная, везикулезная). Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Частота дыхания 19/мин, сатурация на атмосферном воздухе 97%. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., ЧСС 82/мин, дефицита пульса нет. Живот при пальпации болезненный в левом подреберье и мезогастррии. Симптомы раздражения брюшины не выявлены. Селезенка не пальпировалась. Нижний край печени гладкий, не выступает из-под края реберной дуги. Диурез сохранен. В анализе крови гемоглобин (HGB) 139 г/л, эритроциты (RBC) 4,77 млн/мкл, тромбоциты (PLT) 107 тыс./мкл, лейкоциты (WBC) 5,0 тыс./мкл. При молекулярно-биологическом исследовании мазков из ротоглотки РНК респираторных вирусов, в том числе SARS-CoV-2 и гриппа, не обнаружена.

Данные анамнеза и объективного обследования дали основание предположить наличие внутрибрюшного кровотечения, в связи с чем проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной и брюшной полостей, по данным которой выявлены спленомегалия (12,4×6,5×15 см) и свободная жидкость геморрагической плотно-

Таблица 1

Обзор случаев нетравматического разрыва селезенки на фоне острой VZV-инфекции

Источник	Пол, возраст	День сыпи	Описание селезенки
[5,6]	М 32	1	Спленомегалия с отсутствием гистологических изменений
[7]	М 22	1	Спленомегалия. Реактивная фолликулярная гиперплазия и значительное количество средних и крупных лимфоидных клеток в ткани
[8]	М 25	7	Масса 165 г. Участки некроза в паренхиме; в некоторых областях в гиперпластических зародышевых центрах, в других местах инфарктоподобные области. Некроз стенок центральных артериол в некоторых из наиболее сильно пораженных областей. Случайные небольшие туберкулоидные гранулемы, не содержащие кислотоустойчивые бактерии
[9]	М 25	1	Селезенка 15×9×5 см. Выраженная конгестия пульпы с небольшим уменьшением размера лимфатических фолликулов. Проллиферация выстилающих клеток синусов, увеличение размера и количества клеток ретикулума. Некоторые из этих более крупных клеток показывают, что, по-видимому, являются внутриядерными включениями. Умеренное количество инфильтрации пульпы полиморфноядерными лейкоцитами. Очень редко встречаются мелкие гигантские клетки примерно с 3 ядрами
[10]	М 21	2	Нормальный размер селезенки, субкапсулярный разрыв (по данным целиоскопии), селезенка сохранена
[11]	М 23	14	Нормальный размер. Реактивные изменения, включая фолликулярную гиперплазию и накопление субэпителиальных лимфоцитов в трабекулярных венах

сти в брюшной полости по контуру селезенки до 13 мм, по контуру печени до 11 мм, в виде прослоек межпетельно и в корне брыжейки тонкой кишки, а также в полости малого таза. В печени обнаружено гиповаскулярное, частично кальцинированное кольцевидное образование. В легких с двух сторон, преимущественно справа, определялись немногочисленные перибронховаскулярные субсолидные очаги до 10,0 мм, а также невыраженные гипостатические изменения (рис. 1). Отрицательные результаты обследования на респираторные вирусы, в том числе на грипп и COVID-19, дали основания трактовать изменения в легких, выявленные на МСКТ, как проявление ветряной оспы.

21.05.2024 эндотрахеальным наркозом проведена диагностическая лапароскопия, которая в связи с невозможностью обнаружения источника кровотечения переведена в верхнесрединную лапаротомию. Источником внутрибрюшного кровотечения являлся разрыв в области диафрагмальной поверхности селезенки размером 6×1,5 см. Из брюшной полости эвакуировано 600 мл крови, размеры селезенки на момент удаления составили 17×8 см, масса 592 г.

При проведении патолого-анатомического исследования селезенка на разрезе темно-вишневого цвета со скудным соскобом пульпы. Выявлен участок разрыва капсулы селезенки размером 6,5×1,5 см на расстоянии 2,5 см от ворот. В исследуемом микроскопическом материале ткань селезенки с полнокровием красной пульпы, мелкими фолликулами (герминативные центры — немногочисленные), субкапсулярной лейкоцитарной

инфильтрацией и пролиферацией тонкостенных кровеносных сосудов в месте разрыва. Морфологическая картина соответствовала спонтанному разрыву селезенки (рис. 2).

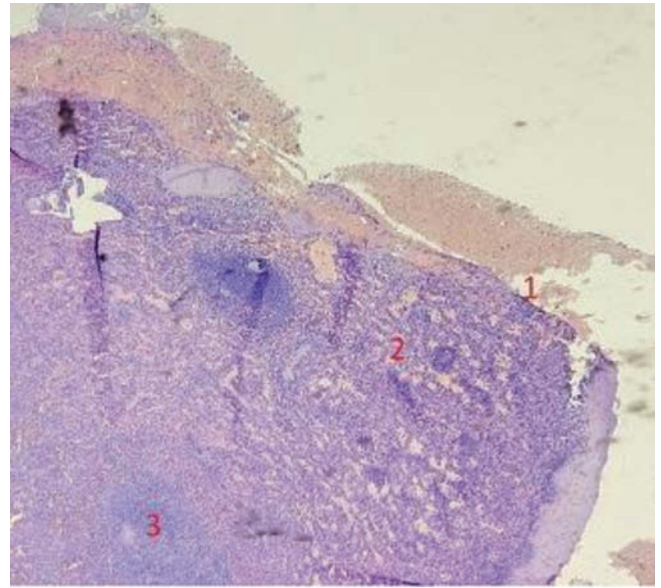


Рис. 2. Микропрепарат селезенки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. ×40: 1 — зона разрыва, 2 — выраженное полнокровие, 3 — красная пульпа (не изменена)

В послеоперационном периоде проводилась терапия ацикловиром и цефтриаксоном в терапевтических дозировках. За время наблюдения новые высыпания отмечались в течение 3 последующих дней. На фоне проводимой терапии

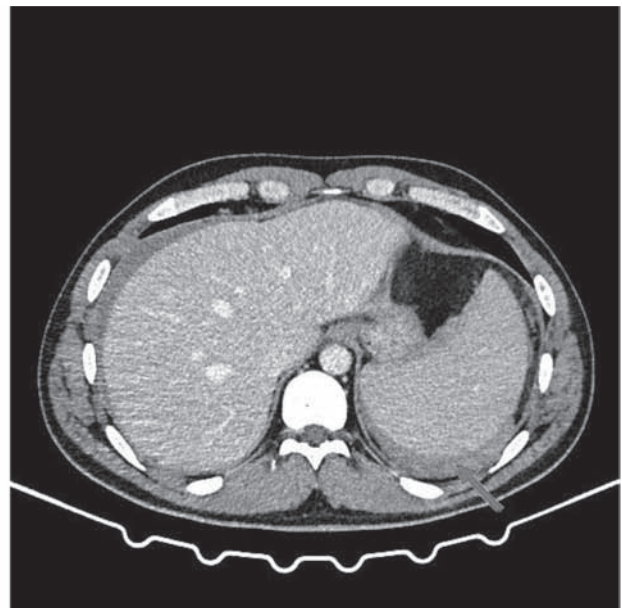


Рис. 1. МСКТ брюшной полости с контрастированием, венозная фаза: спленомегалия и свободная жидкость в брюшной полости

температура снижалась, послеоперационная рана заживала первичным натяжением. Дренаж удален на 3-и сутки после оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде у пациента отмечалась нормохромная нормоцитарная анемия лёгкой степени (HGB 107 г/л), тромбоцитоз до 902 тыс./мкл, а также лейкоцитоз (до 15,85 тыс./мкл) за счёт повышения абсолютного количества нейтрофилов (8,89 тыс./мкл) и моноцитов (1,95 тыс./мкл). Отмечалось повышение активности альфа-амилазы до 1,5 норм. 27.05.2024 при повторном проведении рентгенографии грудной клетки наблюдалась положительная динамика. Дополнительно проведено обследование на герпетические вирусы (табл. 2).

Обсуждение

Анализ литературных источников показал, что НРС на фоне ветряной оспы — осложнение крайне редкое, но, несомненно, заслуживающее внимания. Приведенный нами клинический случай является лишь седьмым описанием за 55 лет. Важно отметить, что все 6 ранее описанных случаев развивались у молодых мужчин. При этом клинические проявления, указывающие на развитие острой хирургической патологии, у 3 из них дебютировали за 1–2 дня до появления экзантемы, что совпадает со сложившимися представлениями о развивающейся вирусемии и, как следствие, контагиозности больных ВО в последние 2 дня инкубационного периода. В нашем сообщении также описано появление симптомов внутреннего кровотечения за 2 дня до возникновения экзантемы. Данные обследования, в том числе и верифицированная двусторонняя интерстициальная пневмония при отсутствии других пневмотропных агентов, позволяют считать, что ветряная оспа у данного мужчины имела признаки генерализации инфекции.

Альфа-герпес-вирусы тропны к производным эктодермального листка (кожа, нервная ткань), однако инфицирование ими Т-лимфоцитов при острой инфекции играет важную роль в развитии вирусемии и диссеминации [12], в связи с чем не-

избежно и накопление вируса в ткани селезенки. С другой стороны, все описанные случаи были в возрасте от 21 до 33 лет, что с большой степенью вероятности позволило предполагать их инфицирование другими, в том числе и лимфотропными, герпес-вирусами в прошлом. В связи с этим мы провели обследование мужчины на маркеры других герпетических инфекций и обнаружили IgM к капсидному белку вируса Эпштейна — Барр (EBV), являющегося наиболее частой причиной НРС при инфекционных заболеваниях. Однако отсутствие ДНК EBV и наличие IgG к нуклеарному антигену не дали основания говорить о текущей активной EBV-инфекции. Несмотря на это, данная картина не позволяет исключить активность этой инфекции в относительно недавнем прошлом. По всей видимости, механизм НРС при ветряной оспе полиэтиологичен и не связан напрямую с VZV-вирусемией.

Боль в животе и нестабильные гемодинамические показатели, сопровождающие ветряную оспу, должны служить показанием для проведения визуализации органов брюшной полости. Помимо этого, возникновение симптомов внутреннего кровотечения до манифестации инфекционного заболевания может повлечь госпитализацию в хирургический стационар и, как следствие, отсроченное проведение противоэпидемических мероприятий. В связи с этим авторы единодушны в необходимости рутинного сбора эпидемиологического анамнеза в медицинской практике.

Литература

1. Eichner E.R, Whitfield C.L. Splenomegaly. An algorithmic approach to diagnosis. *JAMA*. 1981 Dec 18; 246 (24):2858-61. Онлайн доступ <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/365758> от 28.11.2024
2. Stockinger Z.T. Infectious mononucleosis presenting as spontaneous splenic rupture without other symptoms. *Mil Med*. 2003 Sep;168(9):722-4. Онлайн доступ <https://academic.oup.com/milmed/article-abstract/168/9/722/4820260> от 28.11.2024
3. Renzulli P., Hostettler A., Schoepfer A.M., Gloor B., Candinas D. Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg*. 2009 Oct;96(10):1114-21. doi: 10.1002/bjs.6737.

Таблица 2

Обследование на герпетические вирусы

Возбудитель	IgM	IgG	ДНК
VZV	Положительный коэффициент позитивности (КП) = 4,9	Положительный КП = 7,65	Не проводилось
HHV-1,2	Не обнаружены	Не проводилось	Не обнаружена
EBV	IgM-VCA положительный КП = 7,3	IgG-EBNA положительный КП = 6,4 IgG-EA отрицательный	Не обнаружена
CMV	Не обнаружены	Положительный Авидность 69,8%	Не обнаружена
HHV-6	Не проводилось	Не проводилось	Не обнаружена

4. Зрячкин, Н.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) / Н.И. Зрячкин Т.Н. Бучкова. Г.И. Чеботарева // Журнал инфектологии. — 2017. — № 9. — С. 117–128. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128>
5. Uthayakumar A., Harrington D. Spontaneous splenic rupture complicating primary varicella zoster infection: a case report. BMC Res Notes. 2018 May 22;11(1):334. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3430-6>
6. Sykes M.C., Azhar B., John L., Bokhari S. Open splenectomy for Varicella zoster induced spontaneous splenic rupture. Int J Surg Case Rep. 2018; 42:237-241. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.11.070>.
7. Clifton L.J., Dhaliwal K.S., Saif D., Mullerat P. Varicella zoster virus infection is an unusual cause of splenic rupture. BMJ Case Rep. 2015 Aug 13;2015:bcr2015210909. doi: 10.1136/bcr-2015-210909.
8. Tapp E. Ruptured spleen associated with chickenpox. BMJ. 1969;1(5644):617–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5644.617>
9. Ul-Yaqin H. Spontaneous rupture of the spleen in the prodromal period of chickenpox. Postgrad Med J. 1969;45(519):51–3. <https://doi.org/10.1136/pgmj.45.519.51>
10. Vial I., Hamidou M., Coste-Burel M., Baron D. Abdominal pain in varicella: an unusual case of spontaneous splenic rupture. Eur J Emerg Med. 2004; 11:176–7. <https://doi.org/10.1097/01.mej.0000104026.33339.d5>
11. Harris R.A., Boland S. L. Varicella zoster associated with spontaneous splenic rupture. Aust N Z J Surg. 1998;68(2):162–3. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1998.tb04733.x>
12. Laing K.J., Ouwendijk W.J.D., Koelle D.M., Verjans G.M. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. J Infect Dis. 2018 Sep 22;218 (suppl_2):S68-S74. doi: 10.1093/infdis/jiy403.
2. Stockinger Z.T. Infectious mononucleosis presenting as spontaneous splenic rupture without other symptoms. Mil Med. 2003 Sep;168(9):722-4. Онлайн доступ <https://academic.oup.com/milmed/article-abstract/168/9/722/4820260> or 28.11.2024
3. Renzulli P., Hostettler A., Schoepfer A.M., Gloor B., Candinas D. Systematic review of atraumatic splenic rupture. Br J Surg. 2009 Oct;96(10):1114-21. doi: 10.1002/bjs.6737.
4. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Complications of chickenpox (literature review). Journal Infectology. 2017;9(3):117-128. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-117-128>
5. Uthayakumar A., Harrington D. Spontaneous splenic rupture complicating primary varicella zoster infection: a case report. BMC Res Notes. 2018 May 22;11(1):334. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3430-6>
6. Sykes M.C., Azhar B., John L., Bokhari S. Open splenectomy for Varicella zoster induced spontaneous splenic rupture. Int J Surg Case Rep. 2018; 42:237-241. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.11.070>.
7. Clifton L.J., Dhaliwal K.S., Saif D., Mullerat P. Varicella zoster virus infection is an unusual cause of splenic rupture. BMJ Case Rep. 2015 Aug 13;2015:bcr2015210909. doi: 10.1136/bcr-2015-210909.
8. Tapp E. Ruptured spleen associated with chickenpox. BMJ. 1969;1(5644):617–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5644.617>
9. Ul Yaqin H. Spontaneous rupture of the spleen in the prodromal period of chickenpox. Postgrad Med J. 1969;45(519):51–3. <https://doi.org/10.1136/pgmj.45.519.51>
10. Vial I., Hamidou M., Coste-Burel M., Baron D. Abdominal pain in varicella: an unusual case of spontaneous splenic rupture. Eur J Emerg Med. 2004; 11:176–7. <https://doi.org/10.1097/01.mej.0000104026.33339.d5>
11. Harris R.A., Boland S. L. Varicella zoster associated with spontaneous splenic rupture. Aust N Z J Surg. 1998;68(2):162–3. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1998.tb04733.x>
12. Laing K.J., Ouwendijk W.J.D., Koelle D.M., Verjans G.M. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. J Infect Dis. 2018 Sep 22;218 (suppl_2):S68-S74. doi: 10.1093/infdis/jiy403.

References

1. Eichner E.R, Whitfield C.L. Splenomegaly. An algorithmic approach to diagnosis. JAMA. 1981 Dec 18. 246 (24):2858-61 Онлайн доступ <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/365758> or 28.11.2024

Авторский коллектив

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович — доцент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-903-115-23-46, e-mail: dr_saifullin@mail.ru

Махинова Екатерина Сергеевна — студент 6 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, e-mail: krita.kiskim@mail.ru

Зверева Надежда Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; e-mail zvereva_nadezhda@mail.ru

Морозов Владимир Александрович — врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы №1, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Волбуева Екатерина Александровна — заведующая патолого-анатомическим отделением Инфекционной клинической больницы №1, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Богомолова Анастасия Алексеевна — врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы №1, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Тюрин Игорь Николаевич — доцент кафедры реаниматологии и анестезиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; главный врач Инфекционной клинической больницы №1, д.м.н.; e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО (ИЗОЛИРОВАННОГО) ПЕРИКАРДИТА, ВЫЗВАННОГО *N. MENINGITIDIS*

О.О. Чернышева¹, М.С. Потемкина¹, Т.Ю. Смирнова², И.В. Давыдова¹, М.М. Гаджикулиева¹

¹Российский университет медицины, Москва, Россия

²Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

Primary (isolated) meningococcal pericarditis caused by *N. meningitidis*: case report

O.O. Chernysheva¹, M.S. Potemkina¹, T.Yu. Smirnova², I.V. Davydova¹, M.M. Gadzhikulieva¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia

²Clinical Hospital for Infectious Diseases № 2, Moscow, Russia

Резюме

Менингококковая инфекция является одним из потенциально смертельных инфекционных заболеваний. В частности, в случае генерализованной формы менингококковой инфекции вероятность летального исхода составляет от 6,9% до 12,8%. На сегодняшний день на территории Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции с увеличением показателя заболеваемости в 2 раза (0,44 на 100 тыс. населения в 2022 г.). При этом редкие формы менингококковой инфекции, такие как перикардит, миокардит, очаговый гломерулонефрит, артрит и др., в дебюте заболевания характеризуются отсутствием патогномичной клинической симптоматики, что затрудняет своевременную верификацию диагноза и, как следствие, повышает риск развития генерализованной формы менингококковой инфекции и неблагоприятного исхода заболевания. В статье представлено клиническое наблюдение изолированного (первичного) перикардита, вызванного *N. meningitidis*.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, перикардит, *N. meningitidis*.

Введение

Neisseria meningitidis является облигатным патогеном, способным вызывать различные формы менингококковой инфекции: от бессимптомного носительства или назофарингита до генерализованных форм, характеризующихся высокой летальностью (от 6,9% до 12,8%) [1–3]. По имеющимся на сегодняшний день данным, число заболевших генерализованной формой менингококковой инфекцией (ГФМИ) в Российской Федерации (РФ) за 2022 г. составило 646 пациентов. Показатель заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции за 2022 г. увеличился в 2 раза и составил 0,44 на 100 тыс. населения. Среди всех федеральных округов РФ наибольшее число случаев ГФМИ было зарегистрировано в ЦФО – 422 случая. При этом значительное увеличение показателя заболеваемости ГФМИ за 2021–2022 гг. наблю-

Abstract

Meningococcal infection is one of the potentially fatal infectious diseases. In particular, in the case of a generalized form of meningococcal infection, the probability of death ranges from 6.9% to 12.8%. To date, there has been an increase in the incidence of generalized meningococcal infection on the territory of the Russian Federation with an increase in the incidence rate by 2 times (0.44 per 100 thousand population in 2022). At the same time, rare forms of meningococcal infection, such as pericarditis, myocarditis, focal glomerulonephritis, arthritis, etc., in the onset of the disease are characterized by the absence of pathognomonic clinical symptoms, which makes it difficult to timely verify the diagnosis and, as a result, increases the risk of developing a generalized form of meningococcal infection and an unfavorable outcome of the disease. The article presents a clinical case of isolated (primary) pericarditis caused by *N. meningitidis*.

Key words: meningococcal infection, pericarditis, *N. meningitidis*.

далось в ЦФО (1,08 на 100 тыс. по сравнению с 0,46 на 100 тыс.), ЮФО (0,22 на 100 тыс. по сравнению с 0,09 на 100 тыс.), СКФО (0,12 на 100 тыс. по сравнению с 0,06 на 100 тыс.), ПФО (0,20 на 100 тыс. по сравнению с 0,11 на 100 тыс.), СФО (0,26 на 100 тыс. по сравнению с 0,14 на 100 тыс.) [3].

На сегодняшний день к редким формам менингококковой инфекции относят эндокардит, миокардит, перикардит, очаговый гломерулонефрит, пневмонию, плеврит, иридоциклит, артрит и др. Отсутствие специфической клинической симптоматики в дебюте указанных форм болезни затрудняет верификацию диагноза и назначение соответствующей антибактериальной терапии, что, в свою очередь, повышает риск неблагоприятного исхода заболевания. Представляем клиническое наблюдение первичного (изолированного) перикардита, вызванного *N. meningitidis*.

Клинический случай

Пациент К., 35 лет, доставлен в многопрофильный стационар с подозрением на острый коронарный синдром. При поступлении предъявлял жалобы на боль в груди, одышку, непродуктивный кашель, головную боль, тошноту, фебрильную лихорадку.

Из анамнеза заболевания известно, что заболел за 2 дня до госпитализации, когда появились нарастающая слабость и озноб, усилилось потоотделение. Самостоятельно принимал антигриппин и парацетамол — без положительного эффекта. После вызова бригады скорой медицинской помощи (БСМП) диагностирована острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ), пациент оставлен под наблюдение участкового врача. Утром в день госпитализации появились боль в грудной клетке, фебрильная лихорадка, усилилась общая слабость. Повторно вызвал БСМП, диагностирована ОРВИ и межреберная невралгия. Была скорректирована симптоматическая терапия, пациент оставлен под динамическим наблюдением участкового врача. Вечером того же дня появились одышка в покое, тошнота, усилилась боль в грудной клетке, сохранялась фебрильная лихорадка, отмечен эпизод потери сознания. В связи с ухудшением самочувствия была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент госпитализирован с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКС).

При поступлении состояние крайне тяжелое, сознание ясное. Кожный покров бледный, влажный, экзантемы, энантемы не выявлено. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. SpO₂ на атмосферном воздухе 94%, ЧДД 22/мин. Тоны сердца приглушены. АД 70/40 мм рт.ст., ЧСС 110/мин. Менингеальные знаки отрицательные. По результатам лабораторного обследования: лейкоциты 9,9×10⁹/л (N 4—9×10⁹/л), прокальцитонин 14 нг/мл (N<0,5 нг/мл), СРБ 360 (N<5 мг/л), АЛТ 318 ЕД/л (N<45 ЕД/л), АСТ 292 ЕД/л (N<45 ЕД/л), КФК 576 ЕД/л (N 24—195 ЕД/л), тропонин 0,04 нг/мл (N<0,2 нг/мл). С целью исключения ОКС в экстренном порядке выполнена эндоваскулярная коронарография, данных за наличие ангиографически значимых стенозов нет. Учитывая уровень тропонина в пределах референсных значений и результаты коронарографии, был исключен ОКС, в связи с чем было принято решение воздержаться от проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

При дальнейшем обследовании выполнена Эхо-КГ: правый желудочек сдавлен, максимальная сепарация листков перикарда до 40 мм. Учитывая выявленные признаки тампонады сердца, выполнена перикардальная пункция. При проведении

перикардальной пункции одномоментно получено 600 мл мутной жидкости. При микробиологическом исследовании биологического материала выявлен рост *N. meningitidis*, в связи с чем пациент переведен в инфекционный стационар.

При поступлении в инфекционную больницу (3-и сутки заболевания) сохранялись жалобы на одышку, фебрильную лихорадку, тошноту, головную боль, боль в груди, непродуктивный кашель. При объективном осмотре: состояние тяжелое, сознание ясное. Кожный покров бледный, экзантемы, энантемы нет. Дыхание ослабленное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 20/мин. Сатурация на 9 л увлажненного кислорода O₂ 98—99%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается шум трения перикарда. АД 120/80 мм рт. т. ЧСС 95 уд/мин. По перикардальному дренажу получено 100 мл мутной жидкости. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей. Область почек визуально не изменена, симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Дизурических проявлений нет, диурез сохранен. Менингеальной и очаговой симптоматики не выявлено.

По результатам лабораторного обследования: лейкоциты до 11×10⁹/л (N 4—9×10⁹/л), СРБ 318,7 мг/л (N <5 мг/л), прокальцитонин 10 нг/мл (N<0,5 нг/мл), ферритин 745,6 ЕД/л (N 30—400 мкг/мл), общий белок 48,6 г/л (N 65—85 г/мл), альбумин 27,2 г/л (N 35—53 г/мл), АЛТ 191,7 ЕД/л (N<45 ЕД/л), АСТ 122,9 ЕД/л (N<45 ЕД/л), ГГТП 66,8 ЕД/л (N 11—50 ЕД/л), КФК 544 ЕД/л (N 24—195 ЕД/л), КФК-МВ 35,6 ЕД/л (N<25 ЕД/л). Для исключения генерализованной бактериальной инфекции выполнен посев периферической крови на стерильность, получен отрицательный результат. При проведении ПЦР-исследования и микробиологического исследования отделяемого носоглотки, крови и мочи на *N. meningitidis* генетического материала патогена не выявлено, роста микроорганизмов не получено.

По результатам Эхо-КГ: эхо-признаки расхождения листков перикарда до 2—4 мм в диастолу за счет анэхогенного содержимого по задней стенке левого желудочка, полости сердца не расширены, сократительная способность миокарда удовлетворительная, митральной и трикуспидальной регургитации I степени, ФВ 66%.

Учитывая манифестацию заболевания с лихорадочно-интоксикационного и болевого синдромов; повышение неспецифических воспалительных маркеров (нейтрофильный лейкоцитоз до 11×10⁹/л, СРБ 318,7 мг/л, прокальцитонин 10 нг/мл, ферритин 745,6 ЕД/л); ЭХО-признаки тампонады сердца; выявление *N. Meningitidis* в перикардальной жид-

кости; отрицательные результаты ПЦР и микробиологического исследования на *N. meningitidis*, диагностирована менингококковая инфекция: гнойный перикардит тяжелого течения. Осложнения основного диагноза: тампонада сердца, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, дренирование перикарда (на этапе многопрофильного стационара).

В инфекционном стационаре пациенту начата антибактериальная (цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки), противовоспалительная (60 мг в сутки), дезинтоксикационная, диуретическая и симптоматическая терапия.

На фоне проводимой терапии на 17-е сутки госпитализации достигнута стойкая положительная динамика. Клинически отмечено уменьше-

ние интенсивности болевого синдрома, регрессия одышки, сохранность сатурации на атмосферном воздухе в пределах референсных значений. При аускультации сердца шум трения перикарда не выслушивался. По результатам контрольного обследования достигнута нормализация уровня лейкоцитов ($7,4 \times 10^9/\text{л}$), СРБ (3,3 мг/л), КФК (33,2 ЕД/л) и КФК-МВ (7,1 ЕД/л) (рис.). При проведении контрольной Эхо-КГ: Эхо-признаки умеренного уплотнения створок митрального клапана, митральной и трикуспидальной регургитации I степени, полости сердца не расширены, сократительная способность удовлетворительная, расхождение листков перикарда не выявлено, ФВ 79%.

Принимая во внимание положительную динамику клинико-лабораторных показателей (нор-

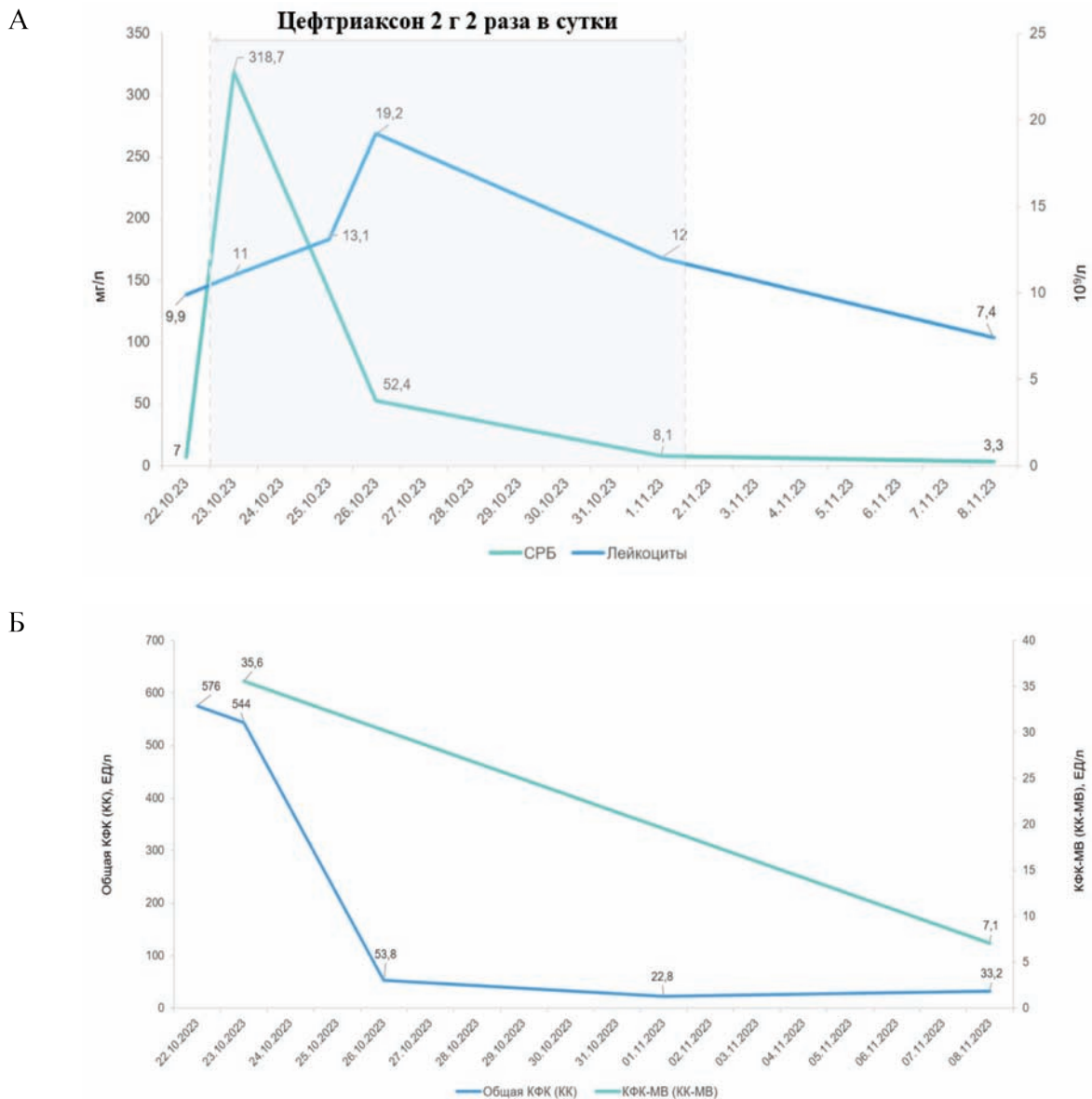


Рис. Динамика лабораторных показателей за период стационарного лечения: А — лейкоциты и СРБ; Б — КФК и КФК-МВ

мотермия, снижение уровня неспецифических воспалительных маркеров), на 10-й день антибактериальная терапия была завершена. Пациент выписан из стационара на 18-е сутки госпитализации в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Обсуждение

В описанном клиническом случае представлена одна из наиболее редко встречающихся форм менингококковой инфекции – изолированный (первичный) менингококковый перикардит. На сегодняшний день в мировой литературе по данным информационных баз PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar описаны единичные случаи перикардита, вызванного *N. meningitidis*.

В клиническом наблюдении David R. Morgan et al. менингококковый перикардит был диагностирован у 19-летнего пациента. Манифестация заболевания также характеризовалась болевым синдромом в грудной клетке с иррадиацией в шею и фебрильной лихорадкой до 39,9°C [4]. Cecilia Fazio et al. описан клинический случай менингококкового перикардита у 32-летнего пациента с неотягощенным преморбидным фоном. Дебют заболевания характеризовался повышением температуры тела до 38°C, гипотонией, болью в эпигастриальной области, артралгией, общей слабостью и болью в груди [5]. Также Moerman G. et al. описано развитие перикардита, вызванного *N. meningitidis*, с манифестацией заболевания с появления одышки, боли в груди и лихорадки [6].

Обращает на себя внимание, что в представленном и ранее описанных клинических случаях манифестация менингококкового перикардита характеризовалась болевым и лихорадочно-интоксикационным синдромами разной степени выраженности. При этом отсутствовала патогномичная симптоматика генерализованных форм менингококковой инфекции. Учитывая абсолютную неспецифичность клинической картины у иммунокомпетентных пациентов, дифференциальная диагностика менингококкового перикардита и ОКС с развитием резорбционно-некротического синдрома значительно затруднена.

Заключение

Первичный менингококковый перикардит является одной из наиболее редко встречающихся форм менингококковой инфекции и характеризуется отсутствием патогномичной клинической симптоматики, что значительно затрудняет верификацию диагноза.

Поскольку единственным достоверным методом диагностики инфекционного заболевания и, как следствие, своевременного назначения адекватной антибактериальной терапии, является верификация возбудителя, представляется целесообразным проведение ПЦР-исследования содержимого перикардальной полости на *N. meningitidis* с целью более ранней диагностики.

Своевременная верификация диагноза и назначение антибактериальной терапии позволит избежать развития осложнений и летального исхода.

Литература

1. Preventing invasive meningococcal disease in early infancy / Presa J, Serra L, Weil-Olivier C, York L. // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2022. – Т. 18. – №. 5. – С. 1979846. DOI: 10.1080/21645515.2021.1979846
2. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review / de Santayana CP, Htar MTT, Findlow J, Balmer P. // Epidemiology & Infection. – 2023. – С. 1-31. DOI: 10.1017/S0950268823000328
3. 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. – С. 212–214.
4. Primary (isolated) meningococcal pericarditis / Morgan DR, Spence M, Crowe M, O’Keeffe DB. // Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease. – 2002. – Т. 25. – №. 6. – С. 305-307. DOI: 10.1002/clc.4960250614
5. Pericarditis Caused by Hyperinvasive Strain of *Neisseria meningitidis*, Sardinia, Italy, 2015 / Fazio C., Castiglia P., Piana A. [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 1136. DOI: 10.3201/eid2206.160160
6. Meningococcal pericarditis caused by the MenW: cc11 strain in an older adult / Moerman G., Verleyen D., Rogiers P. [et al.] // Acta Clinica Belgica. – 2023. – Т. 78. – №. 3. – С. 254-256. DOI: 10.1080/17843286.2022.2107315

References

1. Preventing invasive meningococcal disease in early infancy / Presa J, Serra L, Weil-Olivier C, York L. // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2022. – Т. 18. – №. 5. – S. 1979846. DOI: 10.1080/21645515.2021.1979846
2. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review / de Santayana CP, Htar MTT, Findlow J, Balmer P. // Epidemiology & Infection. – 2023. – S. 1-31. DOI: 10.1017/S0950268823000328
3. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report. – M.: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2023. – S. 212-214
4. Primary (isolated) meningococcal pericarditis / Morgan DR, Spence M, Crowe M, O’Keeffe DB. // Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease. – 2002. – Т. 25. – №. 6. – S. 305-307. DOI: 10.1002/clc.4960250614
5. Pericarditis Caused by Hyperinvasive Strain of *Neisseria meningitidis*, Sardinia, Italy, 2015 / Fazio C., Castiglia P., Piana A. [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – S. 1136. DOI: 10.3201/eid2206.160160
6. Meningococcal pericarditis caused by the MenW: cc11 strain in an older adult / Moerman G., Verleyen D., Rogiers P. [et al.] // Acta Clinica Belgica. – 2023. – Т. 78. – №. 3. – S. 254-256. DOI: 10.1080/17843286.2022.2107315

Авторский коллектив:

Чернышева Ольга Олеговна — ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины; тел.: +7-915-219-65-82, e-mail: chernishevaoo@mail.ru

Потемкина Мария Сергеевна — студент 6 курса лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины; тел.: +7-915-041-7317, e-mail: mspotemkina@mail.ru

Смирнова Татьяна Юрьевна — заведующий 3-м инфекционным отделением Инфекционной клинической больницы № 2; тел.: +7-916-643-75-27, e-mail: smirnovaTY@zdrav.mos.ru

Давыдова Ирина Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины, к.м.н.; тел.: +7-916-170-41-49, e-mail: ivdaydova@yandex.ru

Гаджикулиева Магина Маратовна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины, д.м.н.; тел.: +7-926-160-26-95, e-mail: madina67@mail.ru



ИНФЕКЦИЯ ИЛИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ? ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ПРИМЕРЕ НОСИТЕЛЯ Q705K ВАРИАНТА ГЕНА NLRP3

А.С. Левина^{1,2}, Н.В. Скрипченко¹, О.В. Голева²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Infection or autoinflammatory disease? Difficulties of differential diagnosis on the example of a carrier of the Q705K variant of the NLRP3 gene

A.S. Levina^{1,2}, N.V. Skripchenko¹, O.V. Goleva²

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Вариант Q705K гена NLRP3 считается вариантом неопределенного клинического значения: может выявляться у здоровых людей, но является фактором риска, способствующим фенотипу аутовоспалительного заболевания. Частота выявления в общей популяции — 3–6,5% по разным данным. В работе представлена клиническая картина заболевания на протяжении 15 лет у пациента детского возраста — носителя Q705K варианта гена NLRP3 с диагностированным криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. 10-летний ребенок обследован в связи с частыми эпизодами лихорадки, рефрактерной к жаропонижающей терапии, с увеличением шейных лимфоузлов, проявлениями фарингита, аденоидита, частыми респираторными заболеваниями. Регулярные эпизоды крапивницы расценивались как лекарственная аллергия. Методом таргетного мультигенного секвенирования исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Проанализированы результаты лабораторного и инструментального методов исследования в период нескольких госпитализаций. В периоды госпитализаций с очередным лихорадочным эпизодом ребенку диагностировали, как правило, инфекционные экзантемы (иерсиниозная, парвовирусная, энтеровирусная, инфекционный мононуклеоз). Подтверждена хроническая персистирующая герпес 6 типа и Эпштейна — Барр вирусная инфекция на фоне дефицита клеточного звена иммунитета. Несмотря на положительные результаты этиологических методов исследования на примере последней госпитализации (противоречивые и не соответствующие клинической картине, учитывая многолетнюю историю регулярных однотипных лихорадочных эпизодов, сопровождающихся высыпаниями, реакцию на холод, выявление варианта неопределенной клинической значимости Q705K гена NLRP3 в соответствии с принятыми диагностическими критериями) ребенку в возрасте 18 лет был диагностирован криопирин-ассоциированный периодический синдром.

Abstract

The Q705K variant of the NLRP3 gene is considered a variant of uncertain significance and a risk factor contributing to the autoinflammatory disease phenotype. To present a clinical picture of the disease in a pediatric patient carrying the Q705K variant of the NLRP3 gene with a diagnosed cryopyrin-associated periodic syndrome. A 10-year-old child with frequent episodes of fever, refractory to antipyretic therapy, with urticaria, enlarged cervical lymph nodes, manifestations of pharyngitis and frequent respiratory diseases was examined. 338 genes associated with primary immunodeficiency have been analyzed by targeted multigene sequencing. Variant c.2113C>A (p. Gln705Lys) of the NLRP3 gene in a heterozygous state has been identified. The results of laboratory and instrumental research methods during several hospitalizations are analyzed. During hospitalizations with febrile episodes the child was diagnosed, as a rule, with infectious exanthems (yersiniosis, parvovirus, enterovirus, infectious mononucleosis). Chronic persistent herpes type 6 and Epstein-Barr viral infection and a deficiency of cellular immunity have been confirmed. Despite the positive results of the etiological methods, on the example of the last hospitalization - contradictory and not consistent with the clinical picture, given the long history of regular febrile episodes of the same type, accompanied by rashes, a cold reaction, and the identification of an uncertain clinical significance of the NLRP3 gene Q705K in accordance with the accepted diagnostic criteria a child at the age of 18 was diagnosed with cryopyrin-associated periodic syndrome.

In a situation of repeated episodes of the same type of febrile disease, the identification of infection markers, especially markers of opportunistic infections, does not exclude autoinflammatory syndrome.

Таким образом, в ситуации повторяющихся однократных эпизодов лихорадочного заболевания выявление маркеров инфекции, особенно маркеров оппортунистических инфекций, не исключает аутовоспалительного синдрома.

Ключевые слова: Q705K вариант гена *NLRP3*, генетические, рекуррентные инфекции, криопирин-ассоциированный периодический синдром.

Введение

Причины повышенной заболеваемости детей крайне многообразны. К ним относятся аллергия, анатомические дефекты, вторичный иммунодефицит в результате перенесенных инфекций, физического и эмоционального стресса, недостаточности макро- и микронутриентов, а также врожденные нарушения иммунной системы [1]. У детей с рекуррентными инфекциями нечасто могут быть выявлены генетические дефекты, совместимые с диагнозом «Первичный иммунодефицит» — в 8% случаев по нашим данным [2]. Однако почти у половины часто болеющих детей были выявлены редкие варианты генов, связанных с аутовоспалительными нарушениями (у 47,8%), хотя типичных клинических черт аутовоспалительных заболеваний у большинства из них не регистрировалось [2].

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — группа генетически детерминированных синдромов, в основе патогенеза которых лежат нарушения взаимодействия регуляторов воспаления, спонтанная активация и поддержание неконтролируемого воспаления в системе врожденного иммунитета при отсутствии аутоантител и антигенспецифических Т-лимфоцитов [5]. Заподозрить АВЗ следует при наличии периодической или персистирующей лихорадки, клинических и лабораторных признаков системной воспалительной реакции (кожные высыпания, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, серозит, высокий уровень лабораторных маркеров воспаления) при исключении инфекционных, онкогематологических и аутоиммунных причин [3]. Характерен длительный анамнез (месяцы и годы), стереотипность приступов.

Известно более 35 генов, мутации в которых обуславливают возникновение АВЗ. Один из них — ген *NLRP3*, определенные мутации которого приводят к развитию криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС): семейной холодовой крапивницы, синдрома Макла — Уэльса и хронического младенческого неврологического кожно-артрикулярного синдрома, или младенческого мультисистемного воспалительного заболевания [4, 5].

Ген *NLRP3* локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q44) и содержит 9 экзонов. Белко-

Key words: Q705K variant of the *NLRP3* gene, children, recurrent infections, cryopyrin-associated periodic syndrome.

вый продукт гена — цитозольный белок *NLRP3* (или криопирин) экспрессируется в основном в миелоидных клетках и является представителем важнейшей разновидности молекул системы врожденного иммунитета — паттерн-распознающих рецепторов, относящихся к семейству NLR (NOD-like receptor, нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD)-подобные рецепторы). Криопирин состоит из 1036 аминокислотных остатков и включает центральный NACHT-домен (названный заглавными буквами некоторых белков, содержащих его), за счет которого возможны агрегация и олигомеризация. Криопирин является ключевым в активации моноцитов и макрофагов. Известными лигандами этого рецептора являются бактериальная и вирусная РНК, продукты поврежденных клеток, такие как внеклеточная АТФ и кристаллы мочевой кислоты. При активации криопирин соединяется с адапторным белком ASC и прокаспазой-1 с образованием инфламмосомы *NLRP3*. Это взаимодействие приводит к активации каспазы-1, которая протеолитически процессирует про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 с образованием активных ИЛ-1 β и ИЛ-18 соответственно, обладающих мощной провоспалительной активностью [5, 6].

NACHT-домену преимущественно соответствует третий, наиболее протяженный экзон гена *NLRP3* (кодоны 136–718). Мутации в данном регионе могут приводить к усилению функциональной активности белка и повышению вероятности олигомеризации и образования инфламмосом и, следовательно, гиперактивации иммунного ответа и манифестации аутовоспалительного заболевания. КАПС наследуется по аутосомно-доминантному типу. Показана клиническая гетерогенность проявлений синдромов КАПС, которая определяется не только природой конкретного дефекта *NLRP3*, но и ассоциирована с полиморфизмами других генов [6, 7].

Первые симптомы КАПС появляются в детском возрасте (от 1 месяца до 5 лет), однако диагноз обычно устанавливают с большим опозданием. Самый легкий фенотип КАПС — семейная холодовая крапивница, которая характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпью, конъюнктивитом и артралгиями, возникающими в течение 12 ч после воздействия холода. В настоящее

время выделены основные признаки для диагностики КАПС: наличие 3 или более эпизодов лихорадки в течение года, кожных высыпаний, острофазовых показателей (СОЭ ≥ 30 мм/ч по Панченкову, С-реактивный белок ≥ 20 мг/л), выявление мутации в гене *NLRP3*. Если мутация не обнаружена, то для диагностики дополнительно необходимо присутствие ≥ 1 из следующих признаков: нейросенсорная тугоухость, поражение центральной нервной системы, суставов и глаз, характерные для КАПС [8]. J.V. Kuemmerle-Deschner et al. разработали следующие диагностические критерии КАПС [9]: повышение острофазовых маркеров плюс 2 из 6 типичных клинических признаков: уртикарноподобная сыпь; связь воспалительных эпизодов с холодом или стрессом; нейросенсорная тугоухость; мышечно-скелетные симптомы (артралгии/артрит/миалгии); хронический асептический менингит; скелетные нарушения.

Помимо известных патогенных мутаций гена *NLRP3*, которые приводят к формированию КАПС, изучаются варианты с низкой пенетрантностью, такие как Q703K (с.2107C>A, р.Gln703Lys, также известный в литературе как Q705K), который представляет собой довольно распространенный вариант неопределенной значимости или полиморфизм с функциональным значением (усиление функции): по одним данным считается клинически не значимым (выявлен у бессимптомных здоровых людей), по другим — является фактором риска, способствующим фенотипу АВЗ. Данный вариант также связан с синдромом PFAPA (periodicfever, aphthousstomatitis, pharyngitis andcervicaladenitis — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита). По результатам исследования Katerina Theodoropoulou et al. 2020 г. вариант Q703K наблюдался у 21 из 150 пациентов с PFAPA (14%), у 6 из 24 пациентов с КАПС (25%) и у 15 из 36 пациентов с неопределенным аутовоспалительным заболеванием (42%) [10].

Частота варианта с.2113C>A (р. Gln705Lys) (rs35829419; с.2107C>A, р.Gln703Lys, NM_001243133.1) в общей популяции составляет от 3 до 6,5% по разным данным [6].

Представляем клиническую картину заболевания на протяжении 15 лет у пациента детского возраста — носителя Q705K варианта гена *NLRP3* с диагностированным криопирин-ассоциированным периодическим синдромом.

Клинический случай

Ребенок 2004 года рождения обследован в возрасте 10 лет в связи с ежемесячными эпизодами лихорадки, рефрактерной к жаропонижающей терапии, с увеличением шейных лимфоузлов, проявлениями фарингита, аденоидита, частыми респираторными заболеваниями.

Рутинными методами исключены ВИЧ-инфекция и туберкулез, проведено иммунологическое обследование. Методом таргетного мультигенного секвенирования на платформе Illumina (методика анализа была описана ранее [11]) исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Мамой пациента подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку личных данных. Выявлен вариант с.2113C>A (р. Gln705Lys) гена *NLRP3* в гетерозиготном состоянии. Иных патогенных мутаций или вариантов с неясным значением выявлено не было.

Проанализированы результаты клинических и биохимических анализов крови, бактериологических, молекулярно-биологических и серологических методов этиологической диагностики при обследовании в период госпитализаций в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней в возрасте 10, 13 и 17 лет, а также при диспансерном наблюдении после госпитализаций.

Из анамнеза жизни: мальчик от срочных родов естественным путем с весом 3200 г, физическое и психомоторное развитие по возрасту. Наследственность отягощена по аллергии, аутоиммунному тиреоидиту (отец). Мать страдает поливалентной лекарственной аллергией, диагностированной на основании многократных эпизодов крапивницы, отека Квинке, в анамнезе частые респираторные инфекции, послеродовый сепсис. Сестра — часто болеющая (пневмонии). Ребенок привит по индивидуальному графику до 5 лет, затем медицинские отводы, после вакцинации отмечались периоды высокой лихорадки (2–3 дня). Наблюдается эндокринологом с диагнозом «Аутоиммунный тиреоидит» с 5 лет, «Гипотиреоз» (получает терапию L-тироксин); аллергологом с диагнозом «Атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит». В анамнезе многократно эпизоды крапивницы, 2 эпизода отека Квинке на укус осы. Наблюдается иммунологом с диагнозом «Вторичный иммунодефицит», оториноларингологом с диагнозом «Хроническая болезнь миндалин и аденоидов», кардиологом с диагнозом «Вегето-сосудистая дистония, дисфункция синусового узла».

С 3 лет отмечались ежемесячные эпизоды респираторных заболеваний с высокой лихорадкой, с лимфоаденопатией шейных групп и резким упадком сил. Часто лихорадка сопровождалась элементами крапивницы, расцениваемой как лекарственная аллергия. Однако повторный прием препаратов в последующем не всегда вызывал реакцию. Также мать отмечала эпизоды лихорадки и крапивницы после обливания ребенка холодной водой при попытках проводить закаливающие мероприятия. С 5 лет при повторных исследованиях выявляли ДНК вируса герпеса 6 типа в крови (ме-

тодом ПЦР, качественный анализ). Диагностирован хронический аденоидит, повторные риносинуситы, дважды — в 7 и 10 лет — перенес пневмонию с плевритом, в 9 лет — иерсиниозную инфекцию, экзантемную форму (ДНК *Yersinia enterocolitica* выявлена из кала методом ПЦР). После курса иммуностропной терапии индукторами интерферона в 10 лет отмечалось урежение эпизодов лихорадок до 3–4 раз в год.

В 13 лет перенес инфекционный мононуклеоз в типичной форме (первичная Эпштейна — Барр вирусная (ВЭБ) инфекция по данным серологического исследования), после чего отмечалась длительная персистенция ВЭБ на фоне сохраняющейся персистенции герпеса 6 типа (выявление ДНК вирусов в крови методом ПЦР, качественный анализ), несмотря на повторные курсы противовирусной терапии валацикловиром и индукторами интерферона. В течение года после инфекционного мононуклеоза у ребенка отмечались почти ежемесячные эпизоды высокой лихорадки с проявлениями фарингита и афтозного стоматита, с папулезными или акнеподобными высыпаниями. В дальнейшем отмечалось урежение лихорадок до 5–6 в год. При контрольном обследовании в 14 лет в биохимическом анализе крови незначительно повышены уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 308 Ед/л (норма до 248) и кретинфосфокиназы (КФК) до 186 Ед/л (норма до 171); железо, щелочная фосфатаза, КФК-МВ в норме, в клиническом анализе крови гемоглобин 130 г/л, нормоцитоз $4,6 \times 10^9$ /л, относительный лимфоцитоз 50% и эозинофилия (эоз) 7%, СОЭ 17 мм/ч. Микроскопия кала на глистные и протозойные инфекции, а также исследование крови методом ИФА на антитела к *Opistorchis*, *Toxocara*, *Trichinella* и *Echinococcus* — отрицательный результат.

В 16 лет в январе ребенок был госпитализирован с высокой лихорадкой, высыпаниями на коже, катаральным синдромом по типу риносинусита, диагностирована парвовирусная В19 инфекция, острый синусит, нарушение ритма сердца (экстрасистолия).

В 17 лет снова в январе госпитализация на 3-й день болезни с лихорадкой до 40°C, скудным ринитом и высыпаниями на коже (пятнисто-папулезная сыпь на лице, туловище, верхних конечностях, точечная энантема на мягком небе, гиперемия конъюнктив). При обследовании — в анализе крови лейкопения $3,4 \times 10^9$ /л, незначительная тромбоцитопения 101×10^9 /л, лимфопения $0,8 \times 10^9$ /л, относительный нейтрофилез 69,7% с палочкоядерным (п/я) сдвигом до 20%, СОЭ в норме, в биохимическом анализе крови повышен уровень С-реактивного белка до 44 мг/л и АлТ до 54 Ед/л, нормализация АлТ спустя 4 дня. АсТ, общий билирубин, АСЛ-О в норме. ПЦР мазка на ОРВИ-скрин и РНК коро-

навируса SARS-CoV-2 — отрицательный результат, высеив из носо- и ротоглотки *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл. Методом ИФА выявлен диагностический титр IgM к ВЭБ. IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ) и кори — отрицательный результат, ПЦР крови на ВЭБ, ЦМВ, герпес 6 типа — отрицательный результат. Методом ИФА выявлены антитела класса IgM к *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* суммарные, IgG — отрицательный (несмотря на перенесенный в 9 лет иерсиниоз). Из кала методом модифицированной РСК выявлен антиген энтеровируса 68 типа, в крови антигены энтеровирусов не обнаружены.

На ЭКГ после периода лихорадки — синусовая брадикардия с ЧСС 54 уд/мин, синдром укороченного PQ. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлено незначительное увеличение печени (+1 см) и внутрибрюшных лимфоузлов до 9 мм. В стационаре пациент получал инфузионную терапию 4 дня, тилорон, супрастин, цефотоксим 6 дней. Лихорадка купирована спустя 1 сут после поступления, сыпь угасла в течение 3 дней. При выписке в клиническом анализе крови нормализация показателей — нормоцитоз $5,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 216×10^9 /л, нейтрофилы п/я 2%, с/я 40%, лимфоциты 49%, эозинофилы 5%, СОЭ в норме. Выписан с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ этиологии средней степени тяжести, энтеровирусная инфекция, ринофарингит, экзантема средней степени тяжести». В последующем эпизоды лихорадок повторялись каждые 1,5–2 месяца с высыпаниями на коже. В 18 лет при плановом обследовании ПЦР крови (качественный анализ) на ВЭБ и герпес 6 типа снова положительная.

При двукратном иммунологическом исследовании в 10 лет снижено относительное и абсолютное число натуральных киллеров (CD16+), В-лимфоцитов (CD20+), активированных лимфоцитов (CD25+), что указывает на недостаточность клеточного звена иммунитета. Повышен IgE и IgA общий. В 14 лет IgE повышен до 469 МЕ/мл (при норме до 200), уровень общего IgA, IgM, IgG в норме.

Обсуждение

При анализе клинико-лабораторных данных данного пациента можно отметить черты и КАПС, и РФАРА: периодическая лихорадка с фарингитом, лимфаденопатией шейных групп, часто с крапивницей с 3 лет до 10 лет, с 13 лет после первичной ВЭБ-инфекции — регулярные эпизоды лихорадки с фарингитом, афтозным стоматитом, пятнисто-папулезными высыпаниями. На примере последней госпитализации результаты этиологической диагностики в период лихорадочного эпизода выглядят противоречивыми и не вполне соответствуют клинической картине заболевания [12,

13]. Учитывая многолетнюю историю регулярных однотипных лихорадочных эпизодов, сопровождающихся высыпаниями, реакцию на холод, выявление варианта неопределенной клинической значимости Q705K гена *NLRP3*, в соответствии с принятыми диагностическими критериями [3, 8] ребенку был диагностирован криопирин-ассоциированный периодический синдром.

Данный клинический пример подтверждает имеющиеся в литературе данные, свидетельствующие о том, что вариант последовательности гена *NLRP3* Q705K играет роль модификатора воспаления, который способствует манифестации аутовоспалительного заболевания многофакторным образом, то есть при определенных обстоятельствах (возможно, таких, как герпес-вирусная инфекция, недостаточность клеточного звена иммунитета, предрасположенность к аллергии). В противном случае с учетом частой встречаемости данного варианта в популяции фенотип аутовоспалительного заболевания был бы гораздо более распространенным [9, 14].

Заключение

В ситуации периодического лихорадочного заболевания выявление маркеров инфекции, особенно маркеров оппортунистических инфекций, не исключает иных причин лихорадки, например, аутовоспалительного синдрома. В условиях воспаления, иммунопатологических реакций организма серологические маркеры инфекционных заболеваний могут быть ложноположительными и не подтверждаться прямыми методами.

При частых однотипных эпизодах лихорадочного заболевания, сопровождающихся лабораторными признаками воспаления, артралгией или миалгией, высыпаниями на коже и/или слизистых, со стороны педиатров важна настороженность в отношении аутовоспалительных заболеваний, своевременное обследование у иммунолога и ревматолога.

Литература

1. Тузанкина, И.А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте. — М.: Российская академия наук, 2018. — 176 с.
2. Левина, А.С. Генетические варианты, выявленные у детей с рекуррентными инфекциями / А.С. Левина, Е.Н. Суспицын [и др.] // Детские инфекции. — 2021. — №20(4). — С. 13-17. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-13-17>
3. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы. Клинические рекомендации РФ, 2023. <https://cr.minzdrav.gov.ru/> ссылка доступна на 25.05.2023
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*: 2020; 40: 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
5. Моисеев, С.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний / С.В. Моисеев, В.В. Рамеев // Клиническая фармакология. — 2022. — №31(2). — С. 5-13. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-5-13>
6. Салугина, С.О. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом/ С.О. Салугина [и др.] // Современная ревматология. — 2017. — №11(3). — С. 33-43. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-33-43>
7. Verma D, Lerm M, Blomgran JR et al. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation: relation to common inflammatory diseases? *Arthritis Rheum*: 2008; 58(3): 888-94. doi: 10.1002/art.23286.
8. Салугина, С.О. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с CAPS / С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.Н. Кузьмина // Современная ревматология. — 2016. — №10(2). — С. 4–11. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11>
9. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? *J Clin Med*: 2021; 10: 128. <https://doi.org/10.3390/jcm10010128>
10. Theodoropoulou K, Wittkowski H, Busso N et al. Increased Prevalence of *NLRP3* Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. *Front Immunol*: 2020; 11: 877. doi: 10.3389/fimmu.2020.00877
11. Suspitsin EN, Guseva MN, Kostik MM et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*: 2020 Sep; 98(3): 231-239. doi: 10.1111/cge.13789
12. Руководство по инфекционным болезням / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, В. В. Васильев [и др.]. - Кн. 2. — 4-е изд., перераб. и доп. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — 743 с. - ISBN 978-5-93929-219-1.
13. Руководство по инфекционным болезням / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, В. В. Васильев [и др.]. — Кн. 1.- 4-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — 660 с. ISBN 978-5-93929-218-4.
14. Berg S, Sundqvist M, Christenson K. P02-025 — Homozygous Q705K sequence variant in *NLRP3*. *Pediatr Rheumatol*: 2013; 11 (1): A132. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-S1-A132>

References

1. Tuzankina I.A., Deryabina S.S., Bolkov M.A., Bass E.A., Vlasova E.V., Krohaleva YA.M., SHershnev V.N. Pervichnye immunodefitsity v rannem vozraste. M.: Rossijskaya akademiya nauk. 2018. — 176 s. (in Russian)
2. Levina A.S., Suspitsin E.N., Skripchenko N.V., Goleva O.V., Ibragimova O.M., Geneticheskie varianty, vyyavlennyye u detey s rekurrentnymi infektsiyami. *Detskie infekcii*. 2021; 20(4):13-17 (in Russian)
3. Kriopirin-assotsirovanny'e periodicheskie sindromy'. *Klinicheskie rekomendatsii RF*, 2023. (in Russian) <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
4. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*: 2020; 40: 24–64.
5. Moiseev S.V., Rameev V.V. Differentsial'nyj diagnoz sistemnyh autovospalitel'nyh zabolevaniy. *Klin. farmakol ter*. 2022;31(2):5-13 (in Russian)
6. Salugina S.O., Kamenec E.A., Fedorov E.S., Zaharova E.YU., Kaleda M.I. Rezul'taty molekulyarno-geneticheskogo

skringa mutacij genov *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* u pacientov s autovospalitel'nymi zbolevanijami i sistemnym yuvenil'nyim artritom. *Sovremennaya revmatologiya*. 2017;11(3):33-43 (in Russian)

7. Verma D, Lerm M, Blomgran JR et al. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation: relation to common inflammatory diseases? *Arthritis Rheum*: 2008; 58(3): 888-94.

8. Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuz'mina N.N. Sovremennye podhody k diagnostike, lecheniyu i monitoringu pacientov s CAPS. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016; 10(2): 4–11 (in Russian)

9. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? *J Clin Med*: 2021; 10: 128.

10. Theodoropoulou K, Wittkowski H, Busso N et al. Increased Prevalence of *NLRP3* Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. *Front Immunol*: 2020; 11: 877.

11. Suspitsin EN, Guseva MN, Kostik MM et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*: 2020 Sep; 98(3): 231-239.

12. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 2. Saint Petersburg, 2011: 743 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-219-1.

13. Guidelines for Infectious Diseases/ E. S. Belozerov, Ju. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'ev at al. P. 1. Saint Petersburg, 2011: 660 p. (In Russian). ISBN 978-5-93929-218-4.

14. Berg S, Sundqvist M, Christenson K. P02-025 — Homozygous Q705K sequence variant in *NLRP3*. *Pediatr Rheumatol*: 2013; 11 (1): A132.

Авторский коллектив:

Левина Анастасия Сергеевна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)347-48-58, e-mail: rossii@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая 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: snv@niidi.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА, ВЫЗВАННЫЙ АХЛОРОФИЛЛОВОЙ ВОДОРОСЛЮ *PROTOTECA SPP.*

Е.В. Токарева^{1,2}, Т.А. Дружинина², О.А. Левашова², Р.В. Рыбас¹, Е.В. Можарова¹,
Ю.С. Юрмашева¹, А.С. Сысоева²

¹ Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, Пенза, Россия

² Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

A clinical case of meningoencephalitis caused by achlorophyllum aquaticum *Prototheca spp.*

E.V. Tokareva^{1,2}, T.A. Druzhinina², O.A. Levashova², R.V. Rybas¹, E.V. Mozharova¹, Yu.S. Yurmasheva¹, A.S. Sysoeva²

¹ Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza, Russia

² Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia

Резюме

Прототекоз — редкое инфекционное заболевание, вызываемое нефотосинтезирующими водорослями, принадлежащими к роду *Prototheca*. Его клинические проявления могут быть острыми или хроническими, локальными или генерализованными. У человека прототекоз является редким и при тяжёлом течении — высоколетальным заболеванием. Прототекоз проявляется в виде трех синдромов: инфекции кожи или мягких тканей, бурсита локтевого отростка или диссеминированной инфекции, в том числе с поражением оболочек и вещества мозга (менингоэнцефалиты).

Диагноз ставят на основании гистологического исследования биопсийного материала и микробиологического исследования спинномозговой жидкости и пораженных тканей. В работе рассмотрен клинический случай менингоэнцефалита, вызванный возбудителем *Prototheca spp.* Проанализированы актуальные литературные источники, история болезни, данные лабораторных обследований пациента.

Накопление информации об этом заболевании, его эпидемиологических и клинических особенностях, возможностях идентификации будет способствовать верификации диагноза, снижению летальных исходов, в том числе у пациентов с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями.

Ключевые слова: прототекоз, водоросль *Prototheca spp.*, клинический случай, менингоэнцефалит.

Введение

Прототекоз — редкое инфекционное заболевание, вызываемое нефотосинтезирующими водорослями, принадлежащими к роду *Prototheca* [1]. Первоначально патоген был отнесен к грибам из-за их дрожжеподобной морфологии, но позже был классифицирован как водоросль на основании общих свойств с *Chlorella* [2]. *Prototheca spp.* — это бесхлорофилльные облигатные гетеротрофы, оби-

Abstract

Protothecosis is a rare infectious disease caused by non-photosynthetic algae belonging to the genus Prototheca. Its clinical manifestations may be acute or chronic, localized or generalized. In humans, protothecosis is a rare and, in severe cases, highly lethal disease. Protothecosis manifests as three syndromes: skin or soft tissue infection, ulnar bursitis, or disseminated infection, including lesions of the brain membranes and substance (meningoencephalitis).

The diagnosis is made on the basis of histologic examination of biopsy material and microbiologic examination of cerebrospinal fluid and affected tissues. In this paper we consider a clinical case of meningoencephalitis caused by the pathogen Prototheca spp. Current literature sources, case history, and data of laboratory examinations of the patient were analyzed.

The accumulation of information about this disease, its epidemiologic and clinical features, and identification possibilities will contribute to the verification of the diagnosis, reduction of lethal outcomes, including in patients with chronic diseases and immunodeficiency states.

Key words: protothecosis, algae *Prototheca spp.*, clinical case, meningoencephalitis.

тающие в окружающей среде (реках, прудах, иле, сточных водах), некоторые из которых являются условно-патогенными для позвоночных [1, 2, 3].

Прототекоз проявляется в виде трех синдромов: инфекции кожи или мягких тканей, бурсита локтевого отростка или диссеминированной инфекции, в том числе с поражением оболочек и вещества мозга (менингоэнцефалиты) [2, 3].

Развитию диссеминированных форм способствует наличие у больных первичных (абсолют-

ная нейтропения, CARD9-синдром) или чаще вторичных иммунодефицитных состояний на фоне злокачественных новообразований, сахарного диабета, длительного лечения кортикостероидами; у больных, находящихся на гемодиализе либо перенесших трансплантацию костного мозга [4 – 9].

Вместе с тем, в литературе описаны случаи поражения мозга, вызванные *Prototoca spp.* у иммунокомпетентных лиц, при этом возраст пациентов колебался от периода новорожденности до 50 – 60 лет [10, 11].

Регистрируемые у пациентов первые признаки заболевания, как правило, неспецифичны: быстрая утомляемость, слабость, головные боли, в ряде случаев – повышение температуры. Затем присоединялась неврологическая симптоматика: нарушение координации движения, походки, боли в конечностях, пояснице.

В опубликованных в литературе клинических случаях заболевание изначально расценивалось как опухолевое поражение мозга, менингит неясной этиологии, хронический менингит, энцефалит, эозинофильный менингоэнцефалит, синдром Паркинсона предположительно опухолевой природы, нейросаркоидоз [11 – 17].

Причины инфицирования *Prototoca spp.*, как правило, остаются невыясненными и, возможно, связанными с наличием микротравм у лиц, занятых в сельском хозяйстве, купанием в закрытых пресноводных водоемах. Не исключается заражение при разрушении кожного барьера, вызванного ятрогенным воздействием, включая хирургические операции и процедуры, связанные с катетеризацией, а также возможность эндогенной колонизации кишечника у больных с выраженной иммуносупрессией с последующей транслокацией, приводящей к альгемии и сепсису [3, 18].

При проведении магнитно-резонансной томографии отмечают множественное поражение головного мозга в области мозжечка, желудочков мозга, гидроцефалию.

Основными методами диагностики являются гистологическое исследование биопсийного материала и микробиологическое исследование ликвора и пораженных тканей.

Ниже представляем клинический случай развития протектоза.

Клинический случай

Пациент П., 28 лет, болен с июля 2021 г. Начало заболевания характеризовалось недомоганием, слабостью, головной болью, повышением температуры до 38°C, в связи с чем проводилось лечение по поводу ОРВИ. Затем присоединились головокружение, тошнота, рвота. Была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием, заключение от 10.08.2021 г: единичные очаги в правой лобной и левой теменной долях сосудистого характера. Лечился амбулаторно у невролога без значимого эффекта, далее наблюдалось ухудшение состояния – появилась сонливость, снижение памяти, недержание мочи. Пациент госпитализирован в Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи (ПОКЦСВМП) с диагнозом: энцефалопатия неуточненного генеза с легкими когнитивными и вестибулярными нарушениями, гепатоспленомегалия. Госпитализация с 30.03.2022 по 19.04.2022.

Объективный статус при поступлении: Состояние средней степени тяжести. Температура тела: 36,3°C. Сознание ясное. На вопросы пытается отвечать, выполняет элементарные инструкции, быстро истощается. Нарушение походки. Ригидности затылочных мышц нет. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки среднего размера, округлой формы, D=S, реакция на свет прямая и содружественная – сохранена. Лицо симметрично. Нистагма нет. Язык по средней линии. Тонус мышц диффузно повышен. Координаторные пробы в позе Ромберга, чувствительная сфера не исследовались из-за тяжести состояния.

Далее представлены результаты многочисленных лабораторных исследований, что обусловлено сложностью поиска этиологического фактора заболевания и тяжестью состояния больного.

В таблице 1 представлены результаты общеклинического исследования крови.

В результатах общего анализа крови (ОАК) можно отметить повышение уровня лейкоцитов 18.04.2022 г. без сдвига лейкоцитарной формулы влево и умеренную тромбоцитопению.

Биохимический анализ крови, выполненный в аналогичные дни, не выявил значимых откло-

Таблица 1

Результаты общеклинического исследования крови

Дата	Нв, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	Лейкоциты 10 ⁹ /л	П	С	ЭОЗ	ЛФ	Мон	СОЭ	Тромбоциты 10 ⁹ /л
30.03.2022	142	4,82	5,35	2	68	6	21	3	9	169
18.04.2022	150	4,97	14,30	4	81	1	8	6	4	137

нений: уровень глюкозы, билирубина, мочевины, креатинина, активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, амилазы находились в пределах нормы, уровень общего белка и альбуминов – ниже значений диапазона референтных значений и составил 57,8 и 37,0 г/л соответственно.

Значения СРБ (4,69 мг/л), прокальцитонина (0,03 нг/мл), интерлейкина-6 (0,4 пг/мл), ферритина (195,6 нг/мл), а также данные ОАК свидетельствовали об отсутствии выраженной реакции организма на наличие бактериальной инфекции.

Пациент обследован на выявление антигенов и антител к возбудителям ряда инфекционных заболеваний со следующими результатами: реакция микропреципитации (РМП) с кардиолипидным антигеном – отрицательная, антитела к ВИЧ не выявлены, HbsAg – отрицательный, anti-HCV – отрицательный, антитела к *Borrelia burgdorferi* классов Ig M, G – отрицательный, anti-WNV (вирус Западного Нила) IgM – отрицательный, anti HSV 1,2 IgM – отрицательный, anti HSV 1,2 Ig G – положительный, anti EBV (вирус Эпштейна – Барр) VCA IgM отрицательный, anti-EBV VCA IgG положительный, anti EBV EA IgG отрицательный, anti EBV VCA Ig G индекс avidности 98%.

Серологические реакции на обнаружение антител класса G к антигенам гельминтов (аскарид, описторхисов, токсокар, трихинелл, эхинококка) – отрицательные.

Посев крови на стерильность от 31.03.2022 – результат отрицательный.

Исследование крови на антинейрональные антитела: антитела к NU, YO-1, CV2, PNMA2, RI, AMPH – не обнаружены. Отсутствие антител к панели антинейрональных антигенов значительно снижало, но не исключало диагноза паранеопластического энцефалита.

Результаты исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) на начальных стадиях заболевания, представленные в таблице 2, могли свидетельствовать о наличии инфекционного процесса (цитоз, протеинария, гипогликоархия), при этом наличие лимфоцитоза свидетельствовало о менингите небактериальной природы. Увеличение относительного содержания нейтрофилов 18.04.2022 могло указывать на присоединение бактериальной инфекции либо на реакцию от проводимой пульстерапии большими дозами глюкокортикоидных гормонов.

Результаты исследования СМЖ на сифилис в РМП с кардиолипидным антигеном, исследование САТ, IgG-антител, реакция пассивной геммагглютинации (РПАГА) к антигенам *Treponema pallidum*, а также результаты бактериологического посева СМЖ и исследование ликвора методом ПЦР на выявление ДНК бактерий *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Cryptococcus neoformans*, *M. tuberculosis complex* были отрицательными.

Дополнительно проводили исследование ликвора методом ПЦР на выявление ДНК EBV, CMV, HHV6, HSV 1, 2 типа, РНК *Enterovirus*, а также ДНК *Toxoplasma gondii*. Результаты всех тестов также были отрицательными.

30.03.2022 и 07.04.2022 проведено бактериологическое исследование СМЖ – роста микрофлоры нет.

08.04.2022 была проведена МРТ головного мозга с контрастированием. Заключение: картина внутренней тривентрикулярной окклюзионной гидроцефалии, вероятно, вследствие сужения водопровода мозга.

Пациент госпитализирован 20.04.2022 в нейрохирургическое отделение Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко для оперативного лечения. 21.04.2022 г. пациенту выполнена эндоскопическая вентрикулостомия дна третьего желудочка, проведено общеклиническое (результаты: белок 1,11 г/л; цитоз 23×10^6 /л; лимфоциты – 7, нейтрофилы – 16) и бактериологическое исследование СМЖ (роста микрофлоры нет).

После операции отмечалась положительная динамика с последующей регрессией гипертензионного синдрома. 26.04.2022 вечером – ухудшение состояния, нарастание гипертензионного синдрома, угнетение сознания, переведен в ОРИТ.

27.04.2022 выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) справа клапанным шунтом среднего давления Medtronic. Проведено общеклиническое исследование СМЖ (результаты: белок 1,11 г/л; цитоз 61×10^6 /л; лимфоциты 28%, нейтрофилы 72%).

Результаты микробиологического исследования ликвора от 21.04.2022: выявлены грибы рода *Candida*, слабая чувствительность к флуконазолу, устойчивость к кетоконазолу, клотримазолу (анализ получен после выполнения вентрикулоперитонеального шунтирования 27.04.2022).

Консультация клинического фармаколога – микробиологическое исследование ликвора: *Candida*, чувствительность к итраканазолу. Пациент получал флуконазол 200 мг 2 раза в сутки с 27.04.2022, цефтриаксон 1,0 2 раза в сутки. Рекомендовано: смена антибактериальной терапии на Цефперазон/сульбактам 1,0+1,0 в/в 2 раза в сутки. Продолжить терапию флуконазолом.

После операции отмечалась положительная динамика, с регрессией гипертензионного синдрома. Однако 05.05.2022 констатировали ухудшение состояния, нарастание гипертензионного синдрома, угнетение сознания. Проведена операция: ревизия вентрикуло-перитонеальной системы, экстернализация дистального отрезка шунта с целью наружного дренирования, коррекция положения вентрику-

Результаты некоторых исследований СМЖ в динамике

Дата	Цвет		Реакция на кровь	Реакция на билирубин	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Цитоз (10^6 /л)	Лимфоциты, %	Нейтрофилы, %	Моноциты, %	Эритроц. в п/зр.
	до центрифугирования	после центрифугирования									
30.03.	бесцв, прозр.	бесцв, прозр.	+	отр.	1,04	0,81	45	89	2	9	10 – 12 неизм.
07.04.	сол.м., мутн.	бесцв, прозр.	+++	отр.	0,56	0,89	50	80	20	–	20 – 30 неизм. 8 – 10 изменен.
10.04	бесцв, прозр.	бесцв, прозр.	+	отр.	0,92	0,8	78	26	74	–	эритроц. неизм. 0 – 2

лярного отрезка шунта. Анализ ликвора 05.05.2022 из дистального отрезка ВПШ: белок 0,2 г/л; цитоз 14×10^6 /л; лимфоциты 2, нейтрофилы 12. Анализ ликвора 05.05.2022 из желудочка мозга – белок 1,0 г/л; цитоз 39×10^6 /л; лимфоциты – 12, нейтрофилы – 27; эритроциты 2×10^9 /л; бактериологический посев СМЖ от 05.05.2022 – роста микрофлоры нет. 09.05.2022 выполнена трахеостомия.

11.05.2022 проведена телемедицинская консультация в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. Заключение: клиничко-рентгенологические и лабораторные данные указывают на наличие у пациента кандидозного менингита.

После операции отмечалась положительная динамика, гипертензионный синдром регрессировал. Однако 12.05.2022 вновь регистрировали ухудшение состояния, нарастание гипертензионного синдрома, угнетение сознания. Выполнена операция: ревизия наружного ВПШ, замена вентрикулярного катетера, эндоскопическая септостомия межжелудочковой перегородки.

Исследование ликвора 13.05.2022, данные общеклинического исследования – белок 1,13 г/л; цитоз 113×10^6 /л; лимфоциты 4%, нейтрофилы 96%, эритроциты 2×10^9 /л) микробиологическое исследование – в ликворе из дистального отрезка дренажа стал высеваться эпидермальный стафилококк, чувствительный к линезолиду, тигециклину. Проводилась антибактериальная терапия линезолидом.

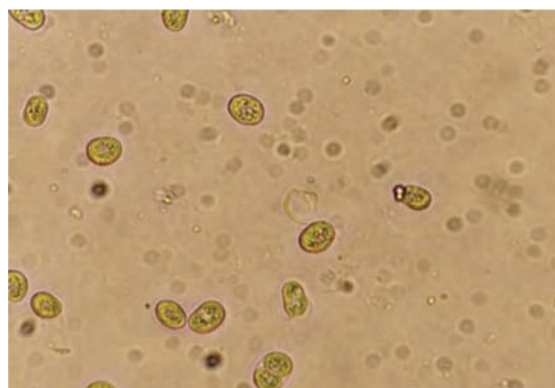
18.05.2022 по данным патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением окраски гематоксилин – эозином было обнаружено тесное скопление пролиферирующих астроцитов, олигодендроглиоци-

тов, формирующих пласт. Сосуды с минимальным утолщением стенки и пролиферацией, по периферии скопление эритроцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов в небольшом количестве. Данная морфологическая картина на светоптическом уровне не позволяет исключить диффузную, срединную глиому мозга.

Анализ ликвора 22.05.2022 из наружного дренажа: данные общеклинического исследования: белок 0,55 г/л; цитоз 7×10^6 /л; лимфоциты – 1, нейтрофилы – 6, эритроциты 1×10^9 /л, микробиологическое исследование – в ликворе обнаружены неидентифицируемые грибоподобные клетки (рис. 1, 2).

Проводилась санация ликвора и антибактериальная терапия.

24.05.2022 для дальнейшего лечения пациент санитарным транспортом в сопровождении реанимационной бригады переведен в Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, где находил-

Рис. 1. Нативный препарат из осадка СМЖ. Ув. 40×10

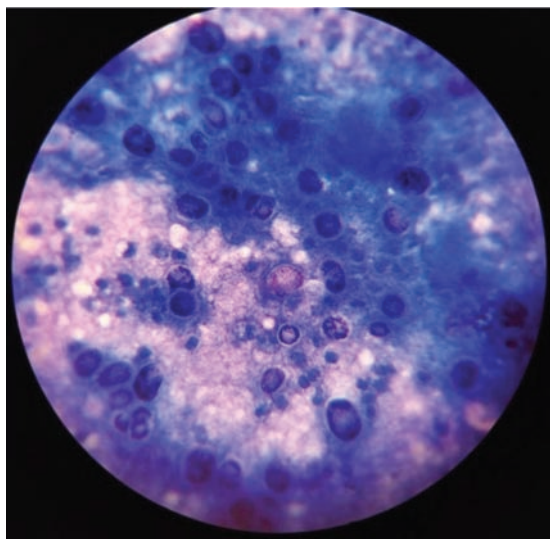


Рис. 2. Нативный препарат из осадка СМЖ. Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. 100×10, иммерсия

ся с 25.05.2022 по 22.07.2022. В этот период выполнено удаление шунтирующей системы, установлены наружные вентрикулярные дренажи в проекции тела правого бокового желудочка, переднего рога левого и правого боковых желудочков, а также в проекции височных рогов правого и левого боковых желудочков.

09.06.2022 на 7-е сутки по данным микробиологического исследования при длительном термировании получен рост условно-патогенных одноклеточных дрожжеподобных микроводорослей рода *Prototheca* (ликвор был взят на исследование 30.05.2022). Выставлен диагноз: менингоэнцефалит, вызванный возбудителем *Prototheca spp.* Начато лечение Амфотерином В.

10.06.2022 проведены эндоскопическая пластика и стентирование отверстия Монро справа, пластика и стентирование водопровода мозга, септостомия и I–II интервентрикулярное тентирование. С 22.06.2022 начато введение Амфотерицина В по 0,5 мг интравентрикулярно 1 раз в сутки. С 01.07.2022 отмечена выраженная отрицательная динамика состояния пациента, в связи с чем интравентрикулярное и внутривенное введение Амфотерицина В приостановлено в связи с вероятно токсическим эффектом препарата. Начата терапия Дифлюканом 8 капсул по 150 мг однократно.

С 12.07.2022 у пациента отмечено постепенное нарастание выраженности бульбарных нарушений. 14.07.2022 выполнена микрохирургическая декомпрессия краниовертебрального перехода пластикой твердой мозговой оболочки аутоапоневрозом. Несмотря на проведенное лечение, у пациента прогрессирует менингоэнцефалит, вызванный возбудителем *Prototheca spp.*

Учитывая тяжесть состояния, проведение ликвороршунтирующих операций невозможно ввиду гарантированной вероятности возникновения шунт-инфекции. 22.07.2022 пациент переведен в Пензенскую областную клиническую больницу им. Н.Н. Бурденко для дальнейшего лечения, госпитализирован в отделение реанимации. Проводилась антибактериальная, противогрибковая, ноотропная, противовоспалительная, антикоагулянтная терапия, ИВЛ. 22.07.2022 выполнена КТ головного мозга. Заключение: Внутренняя окклюзионная гидроцефалия. Кистозные полости в лобных областях справа и слева. 28.07.2022 пациенту выполнена гемотрансфузия, пациент адаптирован к самостоятельному дыханию.

Далее у пациента отмечается нестабильность гемодинамики и угнетение сознания вплоть до комы. 30.08.2022 констатирована смерть.

Анализируя данный сложнодиагностируемый клинический случай, следует отметить крайне редкую частоту встречаемости данной патологии вследствие низкой патогенности данного микроорганизма, отсутствие признаков наличия иммунодефицитного состояния у больного и эпидемиологических рисков заражения (единственное, что отмечал больной, – купание в пруду).

Интересным представляется выявление в ликворе грибов рода *Candida*, колонии которой схожи с *Prototheca*. Следует отметить, что при микробиологическом исследовании данный микроорганизм выявляется при длительном термировании (в нашем случае на 7-е сутки). Однако прототекоз может сочетаться с оппортунистическими инфекциями, в первую очередь с грибами рода *Candida*.

Prototheca spp. растет на чашках с кровавым агаром и грибковых средах без циклогексимида. Колонии гладкие, кремовой консистенции, подобны колониям дрожжей [3], что может послужить дополнительной причиной диагностической ошибки с установлением грибкового заболевания. Критериями дифференциальной диагностики служат сравнение размеров спорангиев и индивидуальных эндоспор, а также то, что, в отличие от дрожжеподобных грибов, у прототеки споры не почкуются и не образуют псевдомицелий [7, 19]. На влажных предметных стеклах или гистопатологических препаратах спорангии *Prototheca* выглядят как сферические организмы размером 3–30 мкм, с выступающей стенкой и текой. Они содержат множество эндоспор, расположенных симметрично, в виде ромашек (цветки маргаритки), как у *P. wickerhamii*, или асимметричных структур, похожих на морулы, как у *P. Zopfii*. *Prototheca spp.* хорошо окрашивается по Гридли, модификацией метенамина – серебра Гомори по Грокотту или периодической кислотной окраской Шиффа [19].

Вследствие этого дифференциальная диагностика должна проводиться по микроскопической идентификации культуры и биохимическим (ассимиляция углеводов) параметрам. Кроме того, на сегодняшний день для выявления прототеки и ее видовой идентификации разработаны молекулярно-биологические методы и методы масс-спектрометрии [6, 20].

Трудность выявления возбудителей прототекоза в гистологических срезах связана с тем, что они не окрашиваются гематоксилином и эозином [21].

Prototheca spp. дифференцируют с *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Rhinosporidium seeberi* [3].

Следует также отметить необходимость проведения серологического исследования на наличие маннана, являющегося основным компонентом клеточной стенки грибов рода *Candida* [3, 22].

Заключение

Таким образом, прототекоз головного мозга — редкий случай инфекционного заболевания, который требует дифференциальной диагностики, в первую очередь, лабораторных исследований (микробиологических, серологических, гистологических, молекулярно-биологических).

К настоящему времени описаны единичные случаи развития этого заболевания у иммунокомпетентных лиц [23].

Вполне вероятно, что эта инфекция встречается чаще, чем мы предполагаем, учитывая трудности её диагностики. Накопление информации об этом заболевании, его эпидемиологических и клинических особенностях, возможностях идентификации будет способствовать верификации диагноза, снижению летальных исходов, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями.

Литература

1. Shave C.D., Millyard L., May R.C. Now for something completely different: *Prototheca*, pathogenic algae. *PLoS Pathog.* 2021; 17(4):e1009362.
2. Kano R. Emergence of fungal-like organisms: *Prototheca*. *Mycopathologia.* 2020; 185:747–54.
3. Lass-Flörl C., Mayr A. Human protothecosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20:230–42.
4. Sari S., Dalgic B., Muehlenbachs A., DeLeon-Carnes M., Goldsmith C.S., Ekinci O., Jain D., Keating M.K., Vilarinho S. *Prototheca zopfii* colitis in inherited CARD9 deficiency. *J. Infect. Dis.* 2018; 218(3):485–489.
5. Kaminski Z.C., Kapila R., Sharer L.R., Kloser P., Kaufman L. Meningitis due to *Prototheca wickerhamii* in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(4):704-6.
6. Chen F., Saab-Chalhoub M., Tao J., Harrington A.T., Albarillo F.S., Crone A.S., Clark N.M., Speiser J.J. Disseminated protothecosis due to *Prototheca zopfii* and literature review. *Am. J. Dermatopathol.* 2023; 45(4):237-241.
7. Abu Ali B.M., Alzayer H., Alwazeh M.J., Diab A. *Prototheca zopfii* as a cause of pneumonia and disseminated infec-

tion in febrile neutropenia: a case report and literature review. *Am. J. Case Rep.* 2021; 22:e933694.

8. Mathew L.G., Pulimood S., Thomas M., Acharya M.A., Raj P.M., Mathews M.S. Disseminated protothecosis. *Indian. J. Pediatr.* 2010; 77(2):198-199.

9. Feng Y., Xiong X., Su Z., Su T., Zhang M., Yin Z., Sun W., Liu J., Zhang C., Lu Y. Disseminated *Prototheca wickerhamii* infection in a patient with CARD9 gene mutation. *J. Dermatol.* 2023; 50(10):e342-e343.

10. Joerger T., Sulieman S., Carson V.J., Fox M.D. Chronic meningitis due to *Prototheca zopfii* in an adolescent girl. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2021; 10(3):370-372.

11. Zhang Q.Q., Zhu L.P., Weng X.H., Li L., Wang J.J. Meningitis due to *Prototheca wickerhamii*: rare case in China. *Med. Mycol.* 2007; 45(1):85-8.

12. Ahn A., Choe Y.J., Chang J., et al. Chronic eosinophilic meningoencephalitis by *Prototheca wickerhamii* in an immunocompetent boy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017; 36(7):687-689.

13. Samarasekera J., Mukherjee S., Ismail A., Corns R. Cerebral protothecosis mimicking high-grade glioma. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(1): e235362.

14. Takaki K., Okada K., Umeno M., Tanaka M., Takeda T., Ohsaki K., Takaki Y., Sawae Y. Chronic *Prototheca* meningitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; 28(3):321-3.

15. Zak I., Jagielski T., Kwiatkowski S., Bielecki J. *Prototheca wickerhamii* as a cause of neuroinfection in a child with congenital hydrocephalus. First case of human protothecosis in Poland. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 74(2):186-9.

16. Hench J., Roschanski N., Hewer E., Rösler U., Lass-Flörl C., Stippich C., Tolnay M., Rusche N., Sonderegger B., Sailer M., Lyrer P., Peters N., Frank S. Granulomatous encephalitis: protothecosis excluded? *Histopathology.* 2016; 69(6):1082-1084.

17. Аравийский Р.А., Клименко Н.Н., Богомолова Т.С. Первый в России случай прототекоза головного мозга НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина СПб МАПО, Санкт-Петербург, Россия. *Проблемы медицинской микологии.* 2003; 5(2):69.

18. Khan I.D., Sahni A.K., Sen S., Gupta R.M., Basu A. Outbreak of *Prototheca wickerhamii* algemia and sepsis in a tertiary care chemotherapy oncology unit. *Med J Armed Forces India.* 2018; 74 (4): 358-364.

19. Kano R., Kazuo S., Yaguchi T., Masuda M., Makimura K., de Hoog G.S. Phenotypic characteristics of *Prototheca* species occurring in humans and animals. *Med Mycol J.* 2022; 63(1):17-20.

20. Jinatham V., Cantoni D.M., Brown I.R., Vichaslip T., Suwannahitatorn P., Pophuechai S., Tsaousis A.D., Gentekaki E. *Prototheca bovis*, a unicellular achlorophyllous trebouxiphyte green alga in the healthy human intestine. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(9).

21. Казанцева И.А., Молочков А.В., Сухов А.В., Бондаренко Е.В. Наблюдение прототекоза кожи. *Архив патологии.* 2017; 79(1):52-55.

22. Куракин Г.Ф., Самоукина А.М. Прототекоз: диагностическая и лечебная проблема (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал.* 2017; 16 (2):44-47

23. Trespalacios Sierra A., Arroyo-Salgado B., Rodriguez-Blanco J., Tibocha Gordon I., Martínez-Ávila MC. Systemic protothecosis in an immunocompetent patient. *Trop Dis. Travel Med. Vaccines.* 2022; 8(1):23.

References

1. Shave C.D., Millyard L., May R.C. Now for something completely different: *Prototheca*, pathogenic algae. *PLoS Pathog.* 2021; 17(4):e1009362.
2. Kano R. Emergence of fungal-like organisms: *Prototheca*. *Mycopathologia.* 2020; 185:747–54.

3. Lass-Flörl C., Mayr A. Human protothecosis. Clin. Microbiol. Rev. 2007; 20:230–42.
4. Sari S., Dalgic B., Muehlenbachs A., DeLeon-Carnes M., Goldsmith C.S., Ekinci O., Jain D., Keating M.K., Vilarinho S. Prototheca zopfii colitis in inherited CARD9 deficiency. J. Infect. Dis. 2018; 218(3):485–489.
5. Kaminski Z.C., Kapila R., Sharer L.R., Kloser P., Kaufman L. Meningitis due to Prototheca wickerhamii in a patient with AIDS. Clin. Infect. Dis. 1992;15(4):704-6.
6. Chen F., Saab-Chalhoub M., Tao J., Harrington A.T., Albarillo F.S., Crone A.S., Clark N.M., Speiser J.J. Disseminated protothecosis due to Prototheca zopfii and literature review. Am. J. Dermatopathol. 2023;45(4):237-241.
7. Abu Ali B.M., Alzayer H., Alwazzeah M.J., Diab A. Prototheca zopfii as a cause of pneumonia and disseminated infection in febrile neutropenia: a case report and literature review. Am. J. Case Rep. 2021; 22:e933694.
8. Mathew L.G., Pulimood S., Thomas M., Acharya M.A., Raj P.M., Mathews M.S. Disseminated protothecosis. Indian. J. Pediatr. 2010; 77(2):198-199.
9. Feng Y., Xiong X., Su Z., Su T., Zhang M., Yin Z., Sun W., Liu J., Zhang C., Lu Y. Disseminated Prototheca wickerhamii infection in a patient with CARD9 gene mutation. J. Dermatol. 2023; 50(10):e342-e343.
10. Joerger T., Sulieman S., Carson V.J., Fox M.D. Chronic meningitis due to Prototheca zopfii in an adolescent girl. J. Pediatric Infect. Dis Soc. 2021;10(3):370-372.
11. Zhang Q.Q., Zhu L.P., Weng X.H., Li L., Wang J.J. Meningitis due to Prototheca wickerhamii: rare case in China. Med. Mycol. 2007; 45(1):85-8.
12. Ahn A., Choe Y.J., Chang J., et al. Chronic eosinophilic meningoencephalitis by Prototheca Wickerhamii in an immunocompetent boy. Pediatr. Infect. Dis. J. 2017;36(7):687-689.
13. Samarasekara J., Mukherjee S., Ismail A., Corns R. Cerebral protothecosis mimicking high-grade glioma. BMJ Case Rep. 2021;14(1): e235362.
14. Takaki K., Okada K., Umeno M., Tanaka M., Takeda T., Ohsaki K., Takaki Y., Sawae Y. Chronic Prototheca meningitis. Scand. J. Infect. Dis. 1996;28(3):321-3.
15. Zak I., Jagielski T., Kwiatkowski S., Bielecki J. Prototheca wickerhamii as a cause of neuroinfection in a child with congenital hydrocephalus. First case of human protothecosis in Poland. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;74(2):186-9.
16. Hench J., Roschanski N., Hewer E., Rösler U., Lass-Flörl C., Stippich C., Tolnay M., Rusche N., Sonderegger B., Sailer M., Lyrer P., Peters N., Frank S. Granulomatous encephalitis: protothecosis excluded? Histopathology. 2016;69(6):1082-1084.
17. Aravijskij R.A., Klimenko N.N., Bogomolova T.S. Pervyj v Rossii sluchaj prototekoza golovnogo mozga NII medicinskoj mikologii im. P.N. Kashkina SPb MAPO, Sankt- Peterburg, Rossiya. Problemy medicinskoj mikologii. 2003;5(2):69.
18. Khan I.D., Sahni A.K., Sen S., Gupta R.M., Basu A. Outbreak of Prototheca wickerhamii algaemia and sepsis in a tertiary care chemotherapy oncology unit. Med J Armed Forces India. 2018; 74 (4): 358-364.
19. Kano R., Kazuo S., Yaguchi T., Masuda M., Makimura K., de Hoog G.S. Phenotypic characteristics of Prototheca species occurring in humans and animals. Med Mycol J. 2022;63(1):17-20.
20. Jinatham V., Cantoni D.M., Brown I.R., Vichaslip T., Suwannahitatorn P., Popluechai S., Tsaousis A.D., Gentekaki E. Prototheca bovis, a unicellular achlorophyllous trebouxiophyte green alga in the healthy human intestine. J. Med. Microbiol. 2021;70(9).
21. Kazantseva I.A., Molochkov A.V., Sukhov A.V., Bondarenko E.V. A case of cutaneous protothecosis. Russian Journal of Archive of Pathology. 2017; 79(1):52-55.
22. Kurakin G.F., Samoukina A.M. Protothecosis: diagnostic and therapeutic problem (literature review). Upper Volga Medical Journal. 2017;16 (2):44-47
23. Trespacios Sierra A., Arroyo-Salgado B., Rodriguez-Blanco J., Tibocha Gordon I., Martínez-Ávila MC. Systemic protothecosis in an immunocompetent patient. Trop Dis. Travel Med. Vaccines. 2022;8(1):23.

Авторский коллектив:

Токарева Елена Владимировна — заведующая клинико-диагностической лабораторией Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко; ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: +7-906-397-82-33, e-mail: tokareva.elena@mail.ru

Дружинина Татьяна Анатольевна — доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.: тел.: +7-960-320-00-61, e-mail: druztama@yandex.ru

Левашова Ольга Анатольевна — доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.: тел.: +7-900-466-93-44, e-mail: olga.lewashowa@yandex.ru

Рыбас Роман Владиславович — заведующий нейрохирургическим отделением, врач-нейрохирург Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко; тел.: +7-909-315-89-02, e-mail: rybasr@mail.ru

Можарова Елена Викторовна — врач клинической лабораторной диагностики Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко; тел.: +7-961-354-01-13, e-mail: mozharovaelena193@yandex.ru

Юрмашева Юлия Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко; тел.: +7-909-319-50-62, e-mail: yuljashaju@mail.ru

Сысоева Анна Сергеевна — ассистент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: +7-962-470-77-89, e-mail: sysojchik@yandex.ru



ХРОНИКА

5–6 февраля 2025 г. в Санкт-Петербурге состоялась **Российская научно-практическая конференция «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика»**. Конференция объединила на своей площадке инфекционистов, педиатров, терапевтов, эпидемиологов и специалистов многих других специальностей.

Научно-практическая конференция организована при поддержке Правительства Санкт-Петербурга, Отделения медицинских наук РАН, Санкт-Петербургского отделения РАН, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Комитета по науке и высшей школе Санкт-Петербурга, Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Автономной некоммерческой организации «Мед-фармразвитие», ООО «Майс Партнер», ООО «Медицинские конференции».



Научная программа конференции состояла из тематических симпозиумов, объединенных в комплекс обучения, — Школу врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лече-

нии и профилактике инфекционных болезней». Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России официально аккредитовал программу конференции для повышения квалификации по 13 врачебным специальностям: аллергология и иммунология, бактериология, вирусология, инфекционные болезни, клиническая лабораторная диагностика, лечебное дело, неврология, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, педиатрия, пульмонология, терапия, эпидемиология. При аккредитации была поставлена образовательная цель конференции: получение новых знаний по диагностике, лечению и профилактике инфекционных болезней среди взрослого и детского населения. Подводя итоги, Оргкомитет констатировал, что поставленная образовательная цель конференции была достигнута. При выполнении условий аккредитации участники конференции получали 10 кредитных единиц (по 5 баллов за каждый день отдельно), подтверждающих повышение квалификации. Суммарно все участники конференции получили 2225 баллов НМО.



Конференция проходила в гибридном формате — аудиторном (очно) и с организацией онлайн-трансляции в сети Интернет. В рамках научной программы состоялись 19 симпозиумов (77 докладов), прочитаны 5 специальных лекций. Среди очных участников и онлайн-слушателей были представители не только России, но и Азербайджанской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Кыргызстан, Республики Таджикистан, Республики Узбекистан.

За 2 дня зафиксировано 1457 уникальных подключений к трансляции. Большую часть аудитории составили инфекционисты – 29% участников, педиатры – 17%, бактериологи – 11%, эпидемиологи – 10%.



На конференции врачи получили современную информацию по профилактике, диагностике и тактике лечения инфекционных болезней у детей и взрослых, а также новые данные по эпидемиологии, вакцинопрофилактике и особенностям течения инфекционных заболеваний с целью повышения эффективности профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, что, безусловно, будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи, снижению числа врачебных ошибок и улучшению исходов инфекционных заболеваний в их повседневной врачебной практике.

Со специальной лекцией на тему «Бремя пневмовирусных инфекций и их профилактика» выступил Дмитрий Анатольевич Лиознов – вице-президент МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», главный внештатный специалист по инфекционным болезням МЗ РФ по Северо-Западному федеральному округу, директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург).



Респираторные вирусные инфекции продолжают занимать центральное место в структуре сезонной детской заболеваемости, и поэтому им было выделено одно из центральных мест в расписании научной программы конференции. Акцент был сделан на эффективность и снижение риска развития осложнений. Секцию провели и выступили с докладами Юрий Владимирович Лобзин – президент МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», президент Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ, академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) и Елена Владимировна Эсауленко – главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург).



Грипп и пневмония рассматривались в рамках конференции с точки зрения современных методов профилактики, диагностики и лечения, включая новые терапевтические подходы и стратегии снижения заболеваемости. На симпозиуме выступил с докладом Андрей Петрович Продеус – главный детский аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Московской области, заведующий кафедрой клинической иммунологии и ал-

аллергологии Высшей медицинской школы, руководитель университетской клиники Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, главный педиатр Детской городской клинической больницы № 9 им. Г.Н. Сперанского, д.м.н., профессор (Москва).



В рамках симпозиума по неспецифической профилактике и лечению респираторных вирусных инфекций с лекцией выступил Виктор Валентинович Краснов — заведующий кафедрой инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, внештатный главный специалист по инфекционным заболеваниям у детей МЗ Нижегородской области, д.м.н., профессор (Нижний Новгород).



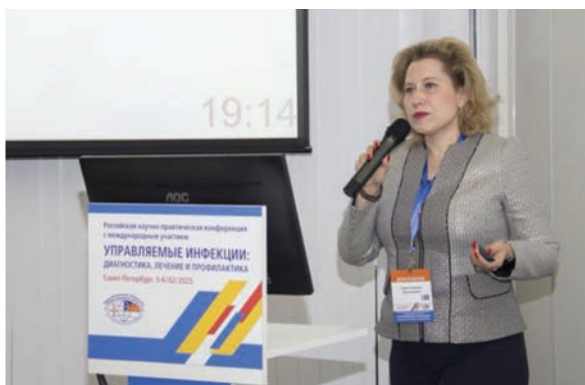
Живой интерес у участников конференции вызвали специальные лекции 2 специалистов: инфекциониста и иммунолога Владимира Владимировича Никифорова — главного специалиста по инфекционным болезням Федерального медико-биологического агентства, заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и Академии последипломного образования, д.м.н., профессор, заслуженного врача РФ (Москва) на

тему «Бешенство: особенности современного течения» и Андрея Евгеньевича Шульженко — заведующего отделением аллергологии и иммуно-терапии ГНЦ Института иммунологии, д.м.н., профессора (Москва) на тему «Фармакологическое лавирование в управлении антивирусным иммунным ответом».



На симпозиуме по вакцинопрофилактике были представлены современные исследования в области разработки и применения вакцин, включая персонализированный подход, длительность иммунного ответа, социальные аспекты вакцинации и перспективы мРНК-вакцин против COVID-19. Одним из председателей на симпозиуме была Оксана Анатольевна Свитич — директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор (Москва).

Современные подходы к вакцинопрофилактике полиомиелита и коклюша, а также иммунизация недоношенных новорождённых с риском тяжёлого течения РСВ-инфекции были вынесены на обсуждение конференции Сусанной Михайловной Харит — главным внештатным специалистом по вакцинопрофилактике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующей научно-исследовательским отделом профилактики инфекционных заболеваний Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессором (Санкт-Петербург).



Сборник тезисов (материалы конференции) опубликован в Приложении к «Журналу инфектологии» (2025. Т. 17, №1. Приложение № 1).

В программу стендовой сессии конференции были включены 19 стендовых докладов. Сессия прошла в интерактивном режиме. Работы демонстрировались в формате видеопрезентации с комментариями авторов, что дало возможность участникам из отдаленных регионов полноценно представить результаты своей научной и клинической работы, а конкурсная комиссия получила возможность более глубоко ознакомиться с работами участников. Очные участники получили возможность лично дать комментарии к докладам и ответить на вопросы модераторов.

По итогам работы комиссии были определены 3 лучших стендовых доклада. Авторы 3 работ были награждены памятными дипломами за участие в стендовой сессии конференции: «Современная диагностика вирусного гепатита В в группах риска в Южном Вьетнаме» Останкова Ю.В., Хюинь Х.К.Т. (Санкт-Петербург, Россия; Хошимин, Вьетнам); «Анализ пути пациента с туберкулезом как инструмент для выявления пробелов в оказании противотуберкулезной помощи» Айрапетян А.О. (Ереван, Армения); «Клинический случай кори, осложнившейся деструктивной пневмонией, у пациента 1 года» Стежкина Е.В., Ульянов К.И., Казаров Д.М. (Рязань, Россия).

Подготовила Д.М. Лебедева

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВИЧА МАТКОВСКОГО (24 МАРТА 1925 Г. – 22 ФЕВРАЛЯ 1985 Г.)

24 марта 2025 г. исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося инфекциониста **Валерия Сергеевича Матковского**. Родился Валерий Сергеевич в 1925 г. в Ленинграде. В 1942 г. поступил в Военно-морскую медицинскую академию, которую с отличием окончил в 1947 г. Наибольший интерес он проявил к инфекционной патологии, начав с занятий в научном кружке под руководством П.А. Алисова. Увлеченность этим направлением медицинских знаний определила назначение его после окончания академии ординатором инфекционного отделения военно-морского госпиталя Балтийского флота, а двумя годами позднее – поступление в адъюнктуру при кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После успешной защиты диссертации В.С. Матковский был оставлен в академии и прошел путь от младшего преподавателя до начальника кафедры, на должность которого он был назначен в 1967 г.

На протяжении всей своей научной, педагогической и врачебной деятельности В.С. Матковский выступал как верный представитель и пропагандист идей передовой отечественной терапевтической школы. Огромное влияние на творческую атмосферу в коллективе, качество клинической, научной работы, педагогического процесса и воспитание молодого поколения сотрудников кафедры оказывало ядро коллектива кафедры – старшее поколение преподавателей, учеников Н.И. Рагозы и П.А. Алисова: заместитель начальника кафедры профессор А.П. Казанцев, старшие преподаватели В.Г. Бочоришвили, А.И. Иванов, В.М. Леонов, Г.С. Миронов, П.Д. Старшов (защитившие в этот период докторские диссертации), а также доценты В.С. Антонов, Т.А. Левитов, Б.Д. Мебель, Б.А. Мокров, ассистенты О.И. Дмитриев и Л.Н. Жук, врачи-специалисты О.В. Аристовский, В.А. Граменицкий, А.Н. Малышев, Т.В. Веселовская (биохимик), Г.П. Куруногло (рентгенолог), О.С. Меклер (бактериолог), Е.Н. Немиро (вирусолог), Е.М. Былинкина (заведующая клинической лабораторией).

В этот период коллектив кафедры обновлялся и пополнялся молодыми адъюнктами (Т.М. Зубик, И.И. Бондаренко, А.Б. Белов, Ю.В. Лобзин, М.М. Шепелев, А.К. Шведов) и врачами-инфекционистами, обучавшимися на кафедре в клинической ординатуре, на факультете руководящего со-



става или на курсах усовершенствования и имевшими большой опыт практической работы в войсках и военно-лечебных учреждениях (К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, В.П. Лихопоенко, Ю.П. Финогеев, В.В. Фисун, Е.И. Калинин, В.К. Расшивалов, В.М. Волжанин, С.В. Поляков).

Талантливый руководитель, В.С. Матковский сумел обеспечить преемственность поколений, воспитание и творческий рост молодого поколения сотрудников на лучших традициях кафедры.

В.С. Матковский был прекрасным клиницистом. Логика диагностического поиска, правильная оценка патогенеза состояния больного позволяли ему определить наиболее рациональную комплексную терапию, обеспечивающую благоприятный исход болезни при самых сложных и тяжелых формах заболевания. Лечебными отделениями руководили опытные хорошо подготовленные клиницисты (докторанты, доктора наук, доценты), что обеспечивало общий высокий уровень работы клиники. В.С. Матковский постоянно заботился о совершенствовании своих клинических знаний и знаний товарищей по кафедре, слушателей факультета руководящего состава и академических курсов. Настоящей школой такого совершенствования явились введенные В.С. Матковским ежеме-

сячные кафедральные клинические конференции, на которых по сей день разбираются большие редкими нозологическими формами, сложные в диагностическом отношении, тяжелые по течению и исходам. Клинические конференции кафедры пользуются большой популярностью и у врачей-инфекционистов городских больниц и поликлиник, регулярно посещающих их.

С целью совершенствования лечебной работы клиники В.С. Матковский уделял много внимания организации соревнования между сотрудниками и лечебно-диагностическими подразделениями клиники, разработке индивидуальных и общекафедральных планов. По результатам соревнования кафедра и клиника инфекционных болезней в течение ряда лет занимали первое место в академии по лечебно-диагностической работе и получили на вечное хранение Красное знамя.

Валерий Сергеевич был великолепным лектором и замечательным оратором. Он привлекал аудиторию широкой эрудицией, отточенностью мысли и языка, остротой наблюдений, высокой патриотичностью. Ему принадлежала инициатива организации и проведения в кафедральном коллективе научно-теоретических конференций по философским мировоззренческим проблемам в теории и практике гражданского и военного здравоохранения.

Под руководством В.С. Матковского профессорско-преподавательский состав кафедры проводил интенсивную научно-исследовательскую работу по всем актуальным для военно-медицинской службы направлениям. Кафедральный коллектив, возглавляемый Главным инфекционистом Министерства обороны СССР, стал в этот период научно-методическим центром инфекционной службы Вооруженных сил по диагностике и лечению инфекционных заболеваний, а особенности медицинской службы МО СССР требовали именно специалистов-ученых высшей квалификации, способных организовать и практически оказать специализированную медицинскую помощь при различных инфекциях.

В.С. Матковский был родоначальником и инициативным проводником в жизнь основных направлений совершенствования учебно-педагогического процесса на кафедре. Прекрасный методист, он постоянно искал и внедрял новые формы эффективного обучения слушателей, повышающие качество усвоения ими теоретических знаний и приобретения клинических навыков.

Исключительно требовательный к себе, он обязывал каждого преподавателя искать наиболее рациональные приемы обучения, апробировать их во время учебных занятий с последующим обсуждением и учетом мнения как преподавателей, так и слушателей. Эффективными для этой цели были плановые открытые занятия, проводимые молодыми преподавателями, и показательные — опытными педагогами. На кафедре были созданы методические разработки для преподавателей по организации и проведению практических занятий с курсантами и слушателями всех факультетов.

Трудно переоценить заслуги В.С. Матковского как организатора военно-медицинской службы. За время руководства кафедрой и выполнения обязанностей Главного инфекциониста МО СССР он сумел доказать большую значимость службы военных инфекционистов. Благодаря его усилиям в Вооруженных силах была создана и постоянно развивается система оказания медицинской помощи инфекционным больным, методическим, координационным и консультативным центром которой является кафедра инфекционных болезней.

Огромное значение имело создание по инициативе В.С. Матковского подсекции инфекционистов терапевтической секции ученого совета ЦВМУ МО СССР, которая объединила усилия военных инфекционистов в деле непрерывного улучшения научно-практической работы. Важными событиями являлись регулярные сборы главных специалистов округов и флотов, которые стали настоящей школой обмена опытом и поиска путей преодоления трудностей.

За время деятельности В.С. Матковского в должности Главного инфекциониста МО СССР им было подготовлено 3 поколения ведущих инфекционистов военных округов, групп войск и флотов. Все они были достойными проводниками идей, выработанных на кафедре и воплощенных в творческих практических делах военных инфекционистов. Без преувеличения можно утверждать, что Валерий Сергеевич впервые создал школу военных инфекционистов, объединенных общностью цели и выполняемых задач.

Валерий Сергеевич Матковский скоропостижно скончался 22 февраля 1985 г. и похоронен на академической площадке Богословского кладбища в Санкт-Петербурге.

*Подготовили академик РАН профессор Ю.В. Лобзин
и доцент В.М. Волжанин*

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 направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной авторами, и оригинал направительного письма высылаются по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого авторы отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы, с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитеровать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

10. На отдельном листе указываются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается резюме (аннотация) статьи на русском и английском

языках (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель, материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме! Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках (не более 8) в порядке значимости.

12. Текст оригинального исследования должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные

и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральном и периферическом механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт журнала <http://http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).