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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 17 №3, 2025

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, №3, 2025

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

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

Ответственный секретарь
д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия
д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Бабаченко И.В.
академик РАН д.м.н. профессор Беляков Н.А.
д.м.н. 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.
член-кор. РАН
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. профессор 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)
академик 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 Ратников В.А. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)

JURNAL INFEKTOLOGII

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

Executive secretary
M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board
M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. professor Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor Belakov N.A.
M.D. professor Vasilyev V.V.
M.D. Vilnitc 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 Kovelenov A.Yu.
M.D. professor Kozlov K.V.
M.D. professor Kozlov S.S.
M.D. professor Kotiv B.N.
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
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. professor 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)
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 Ratnikov V.A. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)

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

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS, Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar
«Журнал инфектологии» входит в список научных журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

16+

«Журнал инфектологии» — периодическое научно-практическое рецензируемое издание.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.
Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.
Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.
Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru
Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516
Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Майорова С.О., Сизова Н.В., Гумилевский Б.Ю., Виноградова Т.Н., Волкова Т.М., Гумилевская О.П., кызы Идрисова С.Т.
Современные представления о причинах смерти от инфекции вирусом иммунодефицита человека (обзор литературы) 5

Пименов Д.А., Нечаева Д.А., Соболевская О.Л., Краснов В.В., Левина Е.А.
Клинико-эпидемиологическое значение пегивируса (вируса гепатита G) в течении ВИЧ-инфекции и других инфекционных и неинфекционных заболеваний 13

Евдокимова А.Э., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Рагинов И.С.
Иммунная дисрегуляция при коронавирусной инфекции COVID-19.....24

Агейкин А.В., Мельников В.Л., Ромашова Т.В., Володина И.В.
Бешенство: инфекционные и неврологические аспекты.....33

Глазанова Т.В., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н.
COVID-19 и аутоиммунные заболевания. Обзор литературы 41

Оригинальное исследование

Медведев К.В., Гусев Д.А., Цинзерлинг В.А., Протченков М.А., Иванов А.Л., Борта К.Е., Соловьев И.А., Коханенко Н.Ю., Глебова А.В., Семенова Н.Ю., Евстропов В.С.
Клинико-морфологическая характеристика газового синдрома и геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19.....51

Быстров А.О., Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Канорский С.Г., Бахтина В.А., Панченко Д.И., Дергун В.В.
Обоснование модификации тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.....65

Хасанова Г.Р., Саперкин Н.В., Рябинин А.А., Колесникова М.А., Исаева Р.Х., Мамчиц Л.П., Вальчук И.Н.
Социально-демографические факторы, ассоциированные с низкой приверженностью вакцинации родителей детей дошкольного возраста...74

Рахманова А.М., Касимова Р.И., Мусабаев Э.И., Рахманов М.И., Мирзаев У.Х.
Количественный HBsAg и РНК ВГВ как маркеры скрытой вирусной активности у HBeAg-негативных пациентов на примере когортного исследования в Узбекистане.....82

Левчин А.М., Ершова И.Б., Роговцова А.Г.
Персистирующие возбудители у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями в разных условиях жизнедеятельности 90

CONTENTS

Review

Maiorova S.O., Sizova N.V., Gumilevsky B.Yu., Vinogradova T.N., Volkova T.M., Gumilevskaya O.P., kyzy Idrisova S.T.
Modern understanding of causes of death from human immunodeficiency virus infection (literature review).....5

Pimenov D.A., Nechayeva D.A., Sobolevskaya O.L., Krasnov V.V., Levina E.A.
Clinical and epidemiological significance of pegivirus (virus hepatitis G) in patients with HIV infection and other infectious and non-infectious diseases 13

Evdokimova A.E., Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Raginov I.S.
Immune dysregulation in coronavirus infection COVID-19 24

Ageykin A.V., Mel`nikov V.L., Romashova T.V., Volodina I.V.
Rabies: infectious and neurological aspects 33

Glazanova T.V., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Bubnova L.N.
COVID-19 and autoimmune diseases. Review 41

Original Research

Medvedev K.V., Gusev D.A., Tsinzerling V.A., Protchenkov M.A., Ivanov A.L., Borta K.E., Soloviev I.A., Kokhanenko N.Yu., Glebova A.V., Semenova N.Yu., Evstropov V.S.
Clinical and morphological characteristics of air leak and hemorrhagic complications in patients with COVID-19 51

Bystrov A.O., Gorodin V.N., Moysova D.L., Kanorskiy S.G., Bakhtina V.A., Panchenko D.I., Dergun V.V.
Rationale for modifying the tactics of dispensary monitoring of the cardiovascular system in patients after COVID-19 infection 65

Khasanova G.R., Saperkin N.V., Ryabinin A.A., Kolesnikova M.A., Isaeva R.Kh., Mamchits L.P., Valchuk I.N.
Socio-demographic factors associated with low compliance with vaccination in parents of preschool children 74

Rakhmanova A.M., Kasimova R.I., Musabayev E.I., Rakhmanov M.I., Mirzayev U.Kh.
Quantitative HBsAg and HBV RNA as markers of latent viral activity in HBeAg-negative patients: a cohort study in Uzbekistan 82

Levchin A.M., Yershova I.B., Rogovtsova A.G.
Persistent pathogens in children with recurrent respiratory diseases in various living conditions 90

Мусатов В.Б., Гусев Д.А., Жданов К.В., Соколова О.И., Карнаухов Е.В., Комарова А.Я.
Роль сочетанных оппортунистических инфекций в формировании неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.....97

Ибрагимова Ю.Н., Вахлова И.В., Сафронова Л.Е., Кршеминская И.В.
Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения и ее завершенности на частоту повторных эпизодов бронхиальной обструкции, внебольничной пневмонии в раннем возрасте 106

Эпидемиология

Прилепская Д.Р., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Попова А.А., Голиусова М.Д., Покровская А.В., Дроков М.Ю., Сайдуллаева И.С., Пурло Н.В., Новиков М.Ю., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
Распространенность *Betapolyomavirus hominis* у лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, связанных с реактивацией вируса 113

Любимова А.В., Гайст Ю.А., Кожемякина М.А., Азаров Д.В.
Современные проявления эпидемического процесса коревой инфекции в Санкт-Петербурге и Ленинградской области 124

Левахина Л.И., Пасечник О.А., Блох А.И.
Эпидемиологические проявления ВИЧ-инфекции в женской популяции на территории Сибирского федерального округа 132

Филатова Е.Н., Сахарнов Н.А., Суслов Н.А., Попкова М.И., Зайцева Н.Н., Уткин О.В.
Молекулярно-генетическое разнообразие ВЭБ и ВГЧ6В: влияние на вирусную нагрузку при ко-инфекции 141

Петрова М.С., Борисова О.Ю., Борисова А.Б., Андриевская И.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Леонтьева Н.И.
Анализ летальных случаев при коклюше в период подъема заболеваемости в 2023 — 2024 гг. 152

Клинический случай

Демина А.А., Куцакина Д.А., Николаева Н.А., Воронкова О.О., Буданова Д.А., Рогова Е.Ф., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н.
Клинический случай Long-COVID инфекции, осложненной развитием пневмоцистной пневмонии, у пациентки с фолликулярной лимфомой.....157

Чернова Т.М., Иванов Д.О., Тимченко В.Н.
Гипертоксическая форма менингококковой инфекции: есть ли возможность сохранить жизнь ребенку? (клинический случай).....162

Вяльцева Ю.В., Рымаренко Н.В., Черняева Е.С.
Опоясывающий лишай у детей в постковидный период: разбор клинического случая 169

Хроника 175

Правила для авторов 185

Musatov V.B., Gusev D.A., Zhdanov K.V., Sokolova O.I., Karnaukhov E.V., Komarova A.Y.
The role of combined opportunistic infections in the formation of fatal outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis 97

Ibragimova Yu.N., Vahlova I.V., Safronova L.E., Krsheminskaya I.V.
The effect of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children at risk of severe course and its completion on the frequency of repeated episodes of bronchial obstruction, community-acquired pneumonia in early childhood 106

Epidemiology

Prilepskaya D.R., Domonova E.A., Silveistrova O.Yu., Popov A.A., Goliusova M.D., Pokrovskaya A.V., Drokov M.Yu., Saidullayev I.S., Purlo N.V., Novikov M.Yu., Ploskireva A.A., Akimkin V.G.
Prevalence of *Betapolyomavirus hominis* in people at risk of developing infectious complications associated with virus reactivation.....113

Lyubimova A.V., Gaist Yu.A., Kozhemyakina M.A., Azarov D.V.
Modern manifestations of the epidemic process of measles infection in St. Petersburg and the Leningrad region.....124

Levakhina L.I., Pasechnik O.A., Blokh A.I.
Epidemiological manifestations of hiv infection in the female population in the territory of the siberian federal district.....132

Filatova E.N., Sakharnov N.A., Suslov N.A., Popkova M.I., Zaitseva N.N., Utkin O.V.
Molecular genetic diversity of EBV and HHV6V: impact on viral load in coinfection.....141

Petrova M.S., Borisova O.Yu., Borisova A.B., Andrievskaya I.Yu., Pimenova A.S., Gadua N.T., Chagina I.A., Leontyeva N.I.
Analysis of mortality in whooping cough during the period of increase in incidence in 2023 — 2024 152

Clinical Case

Demina A.A., Kutsakina D.A., Nikolaeva N.A., Voronkova O.O., Budanova D.A., Rogova E.F., Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N.
Clinical case of Long-COVID complicated by the development of pneumocystis pneumonia in patient with follicular lymphoma.....157

Chernova T.M., Ivanov D.O., Timchenko V.N.
Hypertoxic form of meningococcal infection: is it possible to save a child's life? (Clinical case).....162

Vyaltseva Yu.V., Rymarenko N.V., Chernyaeva E.S.
Herpes Zoster in Post-Covid Era: a Case Study

Chronicle.....175

Instruction to autor 185

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-5-12

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ СМЕРТИ ОТ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.О. Майорова[1,2], Н.В. Сизова[1,3], Б.Ю. Гумилевский[4], Т.Н. Виноградова[1], Т.М. Волкова[1,3], О.П. Гумилевская[2], С.Т. кызы Идрисова[1]

[1] Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[4] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Modern understanding of causes of death from human immunodeficiency virus infection (literature review)

S.O. Maiorova[1,2], N.V. Sizova[1,3], B.Yu. Gumilevsky[4], T.N. Vinogradova[1], T.M. Volkova[1,3], O.P. Gumilevskaya[2], S.T. kyzy Idrisova[1]

[1] Center for Prevention and Control of HIV and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2] Saint-Petersburg Medical and Social Institute, Saint-Petersburg, Russia
[3] First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia
[4] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Эпидемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, является глобальной проблемой здравоохранения на протяжении более чем 40 лет. Применение эффективной антиретровирусной терапии значительно снизило смертность и заболеваемость. Снижение виремии вируса иммунодефицита человека значительно улучшает состояние здоровья инфицированных. Но широкое использование антиретровирусной терапии не привело к должному низкому уровню смертности. Изменился профиль причин смерти — у пациентов на терапии увеличилось количество летальных сердечно-сосудистых событий и случаев рака, не связанного с синдромом приобретенного иммунодефицита, и остаются случаи смерти от синдрома приобретенного иммунодефицита у пациентов, так и не начавших лечение или имеющих плохую приверженность и резистентность. Большинство исследований сосредоточено на смертности, связанной с синдромом приобретенного иммунодефицита. В немногих исследованиях рассматриваются другие причины смертности от вируса иммунодефицита человека, описывающие предотвратимую летальность среди людей с вирусом иммунодефицита человека. Когортные исследования показывают значимый и устойчивый разрыв в продолжительности жизни между инфицированными вирусом иммунодефицита человека и неинфицированными, особенно в ключевых затронутых группах населения. Таким образом, управление инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, является динамическим процессом, который подвержен влиянию множества факторов. Конечной целью этого процесса для инфицированных является увеличение продолжительности и качества жизни. Анализ причин смертности может дать важную информацию для оптимизации

Abstract

The human immunodeficiency virus epidemic has remained a global public health challenge for over 40 years. The use of effective antiretroviral therapy has significantly reduced mortality and morbidity. The reduction of human immunodeficiency virus viremia greatly improves the health status of infected individuals. However, widespread use of effective antiretroviral therapy has not resulted in a sufficiently low mortality rate. The profile of causes of death has shifted — among patients on therapy, there has been an increase in fatal cardiovascular events and non-acquired immunodeficiency syndrome related cancers, while acquired immunodeficiency syndrome related deaths still occur among those who have never started treatment or have poor adherence and drug resistance. Most studies have focused on acquired immunodeficiency syndrome related mortality. Few studies address other causes of human immunodeficiency virus -related death, highlighting preventable mortality among people living with human immunodeficiency virus. Cohort studies reveal a significant and persistent gap in life expectancy between people living with human immunodeficiency viru and the uninfected population, especially in key affected groups. Thus, human immunodeficiency virus infection management is a dynamic process influenced by multiple factors. The ultimate goal of this process for infected individuals is to increase both life expectancy and quality of life. Analyzing causes of death can provide essential insights for optimizing human immunodeficiency virus infection control strategies.

деятельности по контролю инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Ключевые слова: *ВИЧ/СПИД, причина смерти, рак, гепатит, риск сердечно-сосудистых заболеваний.*

Key words: *HIV/AIDS, cause of death, cancer, hepatitis, risk of cardiovascular disease.*

Появление комбинированной антиретровирусной терапии снизило показатели смертности от синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) среди людей с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), тем самым увеличив продолжительность их жизни. Успешное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии (АРТ) изменило профиль причин смерти лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) (рост случаев смерти от рака, не связанного со СПИДом, заболеваний печени и сердечно-сосудистых заболеваний). Однако сохраняется большое число ВИЧ-инфицированных с прогрессией ВИЧ-инфекции, как без АРТ, так и на АРТ. Также сохраняются различия в состоянии здоровья у ЛЖВ по сравнению с общей популяцией. Играют роль факторы, связанные с ВИЧ, такие как поздняя диагностика, позднее начало АРТ, побочные эффекты, связанные с АРТ, сохраняющийся низкий уровень репликации вируса и воспаление, а также факторы, не связанные с ВИЧ, такие как социально-демографические и поведенческие различия (например, более высокие показатели употребления наркотиков, курения и рискованного сексуального поведения). В результате у людей с ВИЧ чаще наблюдаются сопутствующие инфекции — вирус гепатита С, другие онкогенные вирусы (вирус Эпштейна — Барр, ВПЧ), что приводит к более высоким показателям всех видов рака (в том числе не СПИД-индикаторных), сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени. Также сохраняются структурные и социальные барьеры в континууме лечения ВИЧ и продолжают препятствовать доступу, использованию и поддержанию АРТ, что приводит к повышенной восприимчивости как к распространенным, так и к оппортунистическим инфекциям и смертности.

Таким образом, управление ВИЧ-инфекцией является динамическим процессом, который подвержен влиянию множества факторов. Конечной целью этого процесса для ЛЖВ является увеличение продолжительности и качества жизни. Анализ причин смертности ЛЖВ может дать важную информацию для оптимизации деятельности по контролю ВИЧ-инфекции.

В этом обзоре мы проанализировали опубликованные данные о причинах смерти ВИЧ-инфицированных в период с 2008 по 2024 г., в которых сообщалось о факторах смертности от ВИЧ. Поиск был выполнен в онлайн-базах Elibrary, PubMed с использованием широких поисковых запросов, таких как «СПИД», «ВИЧ», «Смертность», «Причина смерти», «АРТ», «Антиретровирусные препараты», «Экономические потери», «AIDS», «HIV», «Mortality», «Cause of death», «ART», «Antiretroviral drugs», «Economic losses». Статьи рассматривались, если они содержали: 1) данные о взрослых ЛЖВ; 2) данные о показателях смертности от ВИЧ/СПИД (или не связанных с ВИЧ/СПИД причин) среди ЛЖВ.

В эпоху широкого распространения АРТ наблюдается заметный рост смертности ЛЖВ по причинам, не связанным со СПИДом [1]. Основными факторами патогенеза смертности, не связанной со СПИД, в настоящее время признаны постоянное воспаление и активация иммунной системы как следствие хронической ВИЧ-инфекции. Факторы риска включают сопутствующие заболевания, неблагоприятные эффекты, связанные с АРТ, процесс старения и выбор образа жизни [2]. Медиана возраста смерти тех, кто умер от СПИД в эпоху АРТ, была на 5,5 лет больше, чем в эпоху до АРТ. Тем не менее, ранний возраст смерти от СПИДа отражает позднее начало АРТ, лекарственную устойчивость или плохую приверженность лечению [3, 4].

Когортные исследования показывают небольшой, но устойчивый разрыв в продолжительности жизни между ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными лицами, особенно в ключевых затронутых группах населения [5—9]. Так, показано, что смертность у ЛЖВ в 14 раз выше, чем смертность в общей популяции тех же половых и возрастных групп; после исключения случаев смерти от СПИД высокая смертность среди ЛЖВ сохранялась и была в 6,9 раза выше [10]. Это было обусловлено заболеваниями печени, передозировкой наркотиков и самоубийством и (в меньшей степени) не связанными со СПИД онкологией, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Гендерно-специфический анализ выявил значительное повышение риска ишемического инсульта у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с контрольной группой без ВИЧ. Важно отметить, что в данном исследовании были представлены достаточные данные о женщинах, на долю которых пришлось 36% от общего числа человеко-лет. Предыдущие исследования показали, что относительный риск инфаркта миокарда у женщин также выше, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов, не инфицированных ВИЧ [11].

Carmen Fontela в своем исследовании сравнивала причины смертности в когорте ВИЧ-инфицированных взрослых в Испании с населением в целом и получила следующие результаты. С 1999 по 2018 г. скорректированный уровень смертности в когорте людей с диагнозом «ВИЧ-инфекция» снижался на 5% в год в соответствии с тенденцией, которая началась с внедрением высокоактивной антиретровирусной терапии. Эта тенденция способствовала снижению избыточной смертности среди ВИЧ-инфицированных. Тем не менее, в период с 2014 по 2018 г. смертность всё ещё была в 7,4 раза выше, чем среди населения в целом того же пола и возраста. У ВИЧ-инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами, наблюдалась самая низкая избыточная смертность по сравнению с мужчинами в целом, вероятно, из-за более ранней диагностики и меньшей вероятности других факторов риска и сопутствующих заболеваний, чем в других категориях передачи инфекции; однако в последний период их смертность всё равно была в 4,3 раза выше ожидаемой. Хотя у лиц с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в 1997 г. или позже, в период применения комбинированной антиретровирусной терапии, смертность была ниже, чем у лиц, которым был поставлен диагноз ранее, у них все равно смертность была в 6,1 раза выше, чем у населения в целом [12].

В одноцентровом исследовании в Японии изучались показатели смертности и причины смерти среди людей, живущих с ВИЧ, получающих медицинскую помощь в Японии, и сравнивалась смертность с показателями среди населения в целом. По сравнению с населением в целом, смертность от всех причин, смертность от злокачественных новообразований и самоубийства были в 6, 8 и 3 раза выше соответственно у людей, живущих с ВИЧ, получающих лечение, по сравнению с населением в целом. Примечательно, что даже среди пациентов с ранним диагнозом или без СПИД в анамнезе коэффициент смертности от всех причин всё равно был высоким — 4 [13].

Sara Croxford et al. сопоставили данные когорт, собранные Управлением общественного здравоохранения Англии для людей в возрасте 15 лет и старше, у которых в период с 1997 по 2012 г. в Англии и Уэльсе был диагностирован ВИЧ, с данными национального реестра смертности Управления национальной статистики. При многофакторном анализе поздняя диагностика была сильным прогностическим фактором смерти (коэффициент риска 3,50, 95% ДИ 3,13—3,92). У людей, которым диагноз был поставлен недавно, риск смерти был ниже. Большинство смертей (58%) были вызваны заболеваниями, определяющими СПИД. Смертность в когорте ЛЖВ была значительно выше, чем в общей популяции, по всем причинам (коэффициент риска 5,7; 95%ДИ 5,5—5,8), особенно по инфекциям, не связанным со СПИД. Смертность от всех причин была самой высокой в течение года после постановки диагноза (коэффициент риска 24,3, 95% ДИ 23,4—25,2) [14].

Постоянная хроническая иммунная активация и воспаление у ЛЖВ с эффективной АРВТ является результатом нескольких факторов: дисфункцией тимуса, постоянной антигенной стимуляцией из-за низкой остаточной виремии, микробной транслокацией, вызванной нарушением слизистой оболочки кишечника, сопутствующими инфекциями и кумулятивной токсичностью АРТ. Все эти факторы могут создать порочный круг, который не позволяет полностью контролировать иммунную активацию и воспаление, что приводит к повышенному риску развития сопутствующих заболеваний, не связанных со СПИД [15, 16].

Хотя в большинстве случаев пациенты на АРТ имеют вирусную нагрузку ВИЧ меньше порога определения тест-системы (с использованием современных рутинных методов с нижним пределом обнаружения <50 копий/мл), у части пациентов сохраняется вирусная нагрузка, как постоянная низкоуровневая виремия или в виде периодических всплесков различной продолжительности, частоты и величины.

Факторы риска развития виремии низкого уровня (LLV) могут включать размер резервуара ВИЧ до начала АРТ, неполную приверженность лечению, предсуществующие или возникающие мутации, связанные с резистентностью (DRM), а также фармакокинетические свойства антиретровирусных препаратов [17]. Конечно, строгое соблюдение приема АРТ является важнейшим условием для устойчивого контроля вирусной нагрузки ВИЧ и низкого риска развития лекарственной устойчивости, однако остаточная виремия может также возникать и при полном соблюдении режима АРТ. Мальабсорбция, недостаточная дозировка, лекарственные взаимодействия, нарушенный внутриклеточный метаболизм, гиперактивность ферментов цитохрома P450 и повышенная экспрессия гликопротеина P могут иметь огромное влияние на эффективность АРТ препаратов [17]. Пациенты с высоким исходным уровнем ВН до начала АРТ имеют меньшую вероятность достижения вирусной супрессии по сравнению с пациентами с более низким уровнем ВН. В частности, в исследовании Santoro M et al., пациенты с >500 000 копий/мл показали низкую вероятность достижения вирусной супрессии в течение 72 недель [18]. Также в анализе обычно используются некумулятивные значения ВН, например, пиковое, последнее дотерапевтическое или самое последнее значение. Хотя эти подходы имеют важную прогностическую ценность в отношении клинических результатов, они

не могут охватить кумулятивное воздействие репликации ВИЧ-1 на человека с течением времени.

Отражение кумулятивной вирусной репликации становится все более важным, поскольку ВИЧ-инфицированные люди живут дольше и чаще имеют не СПИД-определяющие клинические состояния [19]. Robin Wang et al. отмечают, что продолжающаяся репликация ВИЧ при АРТ может снижать выживаемость. Копии-годы виремии (VCY) показали более достоверный прогноз риска смертности по сравнению с измерениями ВН в одной временной точке. Раннее изменение уровней ВН после начала АРТ может предсказать долгосрочный ответ на лечение, а репликация вируса ВИЧ во время АРТ увеличивает риск прогрессирования заболевания и смертности. В клинической практике и эпидемиологических исследованиях однократно измеренная ВН обычно используется для оценки вирусологического подавления ВИЧ, маркера эффективности АРТ и риска передачи ВИЧ. Однако несмотря на то, что она является независимым предиктором риска смертности, единичное измерение ВН не может охватить долгосрочное воздействие репликации вируса на человека.

В исследовании Robin Wang et al. доля участников с подавленной вирусной нагрузкой снизилась с 72% при самом последнем посещении до 55% за последние 3 года, что указывает на то, что единичная самая последняя ВН недооценивала отсутствие подавления вирусной нагрузки за последние 3 года примерно на 17%. Кроме того, история ВН за эти последние 3 года показала более сильную связь со смертностью, чем самая последняя ВН (24% против 16% сокращения времени выживания), и эта связь оставалась значимой после учета последней до старта АРТ, первой после старта АРТ и самой последней ВН. Эти данные подтверждают идею о том, что оценки, основанные на нескольких недавних показателях вирусной нагрузки, лучше, чем однократная оценка, и позволяют выявить недавнюю вирусную недостаточность в результате вирусологической неудачи или несоблюдения режима лечения, что может иметь важные клинические последствия для развития неблагоприятных исходов.

Robin Wang et al. также заметили, что прогностическое значение показателей VCY (Копии-годы виремии) в отношении смертности может варьироваться в зависимости от степени иммунологической супрессии при начале АРТ. Только VCY, основанные на ВН за последние 1—3 года, значительно предсказывали смерть у лиц с <200 клеток/мкл. Это наблюдение можно объяснить различиями в клиническом патогенезе заболевания у лиц с различной степенью иммунодефицита. В то же время длительные виремические периоды с сопутствующим увеличением системного воспаления и иммунной активацией могут быть движущей силой риска смертности независимо от исходного уровня клеток CD4 [20].

Ledergerber B et al. считают, что наиболее потенциальным прогностическим фактором смерти в эпоху АРТ было количество клеток CD4, в то время как вирусная нагрузка, независимая от количества клеток CD4, вряд ли предсказывала смерть [21]. Количество клеток CD4 в начале АРТ добавляет больше информации о клиническом риске, чем текущее количество CD4 на АРТ. Однако последнее абсолютное количество CD4 более тесно связано со смертностью, чем исходное количество или скорость увеличения Т-клеток CD4 [22]. Кроме того, была выявлена связь между причинами смерти, не связанными со СПИД, и более длительным временем, проведенным на АРТ, а также уровнем CD4 в начале АРТ [23, 24].

Carmen Fontella at al. в своем обзоре отмечали, что смертность, не связанная с ВИЧ, оставалась стабильной в течение периода исследования, со значительным превышением по сравнению с общей популяцией. Избыточная смертность была высокой при наркомании и заболеваниях печени, поскольку они были тесно связаны с употреблением инъекционных наркотиков. Тем не менее, самые высокие показатели избыточной смертности наблюдались при раке и сердечно-сосудистых заболеваниях. Это можно объяснить более высокой частотой потребления табака, алкоголя и рекреационных наркотиков, более быстрым старением и преждевременным проявлением сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных людей [25]. Triki A. et al. показали, что избыточная смертность снизилась больше у ВИЧ-инфицированных мужчин, чем у женщин, но к последнему периоду исследования различия по половому признаку исчезли. Женщины показали более высокую избыточную смертность в относительном выражении, поскольку в общей популяции женщины имеют более низкую смертность, чем мужчины. Это частично объясняется тем, что женщины имеют менее рискованное поведение и больше заботятся о своем здоровье, что может быть не так в случае ВИЧ-инфицированных женщин [26]. Некоторые исследования показали, что ВИЧ-положительные женщины также подвержены значительно более высокому риску тяжелых бактериальных инфекций, не связанных со СПИД, и госпитализации из-за инфекций, не связанных со СПИД, по сравнению с мужчинами [27].

В одном из исследований в Малави было показано, что специфический уровень смертности среди ВИЧ-инфицированных женщин в период 18—20 месяцев после родов составлял 42,4 смерти на 1000 человеко-лет [28]. Teng-Yu Gao et. al. в своем докладе в 2019 г. представляли анализ различных

возрастных групп в возрастной категории от 15 до 29 лет, где стабильно наблюдался самый высокий коэффициент заболеваемости среди женщин по сравнению с мужчинами в регионах с низким уровнем дохода. Наблюдалась значительная отрицательная корреляция между соотношением числа случаев заболевания среди женщин в возрасте от 15 до 29 лет и числа случаев заболевания среди мужчин того же возраста. Исследование показало, что в регионах с более низким индексом человеческого развития (ИЧР) показатели стандартизированного по возрасту показателя заболеваемости (ASIR), стандартизированного по возрасту коэффициента смертности (ASDR) и стандартизированного по возрасту коэффициента DALY (год жизни с поправкой на инвалидность) были выше у женщин, чем у мужчин. И наоборот, в регионах с более высоким индексом человеческого развития показатели ASIR, ASDR и стандартизированный по возрасту коэффициент DALY были выше у мужчин, чем у женщин. Кроме того, соотношение числа случаев заболевания у женщин и мужчин в возрасте от 15 до 29 лет демонстрировало сильную отрицательную корреляцию с индексом человеческого развития в соответствующей стране.

Среди 204 стран и территорий по всему миру наибольшее число случаев заражения ВИЧ среди женщин и детей в возрасте до 5 лет наблюдается в регионах с низким уровнем ИЧР, в первую очередь в странах Африки к югу от Сахары. Ожидается, что с 2020 по 2044 г. показатели ASIR и ASDR немного снизятся по сравнению с предыдущими 30 годами без существенного различия между полами. Однако верхняя граница прогнозируемого интервала для ASDR у мужчин была значительно выше, чем в других группах, что позволяет предположить, что в будущем у мужчин может быть более высокий ASDR. Эта особенность может быть связана с более низкой вирусной нагрузкой, но более сильным противовирусным ответом у женщин по сравнению с мужчинами в период острой инфекции после заражения ВИЧ, что, следовательно, приводит к различиям в размере вирусного резервуара [29].

Множественные исследования показали, что пожилые люди с ВИЧ имеют более высокую приверженность лечению, что приводит к высокому уровню вирусной супрессии напрямую связано с лучшими результатами в отношении здоровья. Тем не менее, пожилые люди с ВИЧ имеют более высокий общий риск смертности, а также более высокие риски депрессии, хронической болезни почек, ХОБЛ, остеопороза, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета по сравнению с людьми без ВИЧ. Одна из причин этого — то, что врач точно не знает длительность их инфицирования и не всегда есть клиническая информация по их заболеваниям в молодости. Это означает, что мы не можем точно определить, являются ли наблюдаемые различия в смертности и здоровье следствием воздействия самого ВИЧ, эффекта длительного использования АРТ или других индивидуальных характеристик, которые могут быть не связаны с ВИЧ [30].

Результаты исследования Sarah Croxford et al. показывают, что в целом ВИЧ-положительное население имеет в 6 раз более высокий риск смерти, чем общая популяция. Позднее выявление и низкая приверженность лечению являются основными факторами, которые способствуют этой повышенной смертности. При стратификации по времени с момента постановки диагноза смертность от всех причин в когорте в первый год после постановки диагноза была в 24 раза выше, чем у населения в целом. Смертность оставалась повышенной по всем причинам и среди тех, кому поставили диагноз поздно. Эти результаты также показывают, что поздняя диагностика остается основным предиктором смерти от всех причин [31—33].

Sarah E Croxford et al. дали определение ситуаций, когда можно было предотвратить смерть, связанную с ВИЧ, или возможную смерть, связанную с ВИЧ-инфекцией, а также в своей статье привели примеры ситуаций, когда смерть от ВИЧ может быть предотвращена [34] (рис.).

Возможность измерения предотвратимой смертности, связанной с ВИЧ, позволит выявить неравенство между подгруппами людей с ВИЧ, даст представление о том, на какие этапы лечения ВИЧ-инфекции могут быть направлены соответствующие мероприятия для улучшения результатов борьбы с эпидемией.

На продолжительность жизни инфицированных вирусом иммунодефицита человека лиц влияет множество факторов. Изучение выживаемости и влияющих факторов АРТ способствует улучшению протоколов лечения, стратегий ведения и прогноза для людей, живущих с ВИЧ/СПИДом

Для дальнейшего снижения смертности необходимо оптимальное выявление сопутствующих заболеваний среди людей, живущих с ВИЧ, особенно в первый год после постановки диагноза. Необходимо усилить профилактические меры — отказ от курения, наркотиков и алкоголя, правильное питание. Кроме того, сокращение поздней диагностики также может снизить преждевременную смерть.

Для ЛЖВ раннее выявление риска смерти имеет решающее значение, поскольку позволяет своевременно корректировать методы последующего наблюдения и схемы лечения, в конечном итоге повышая длительность и качество жизни.

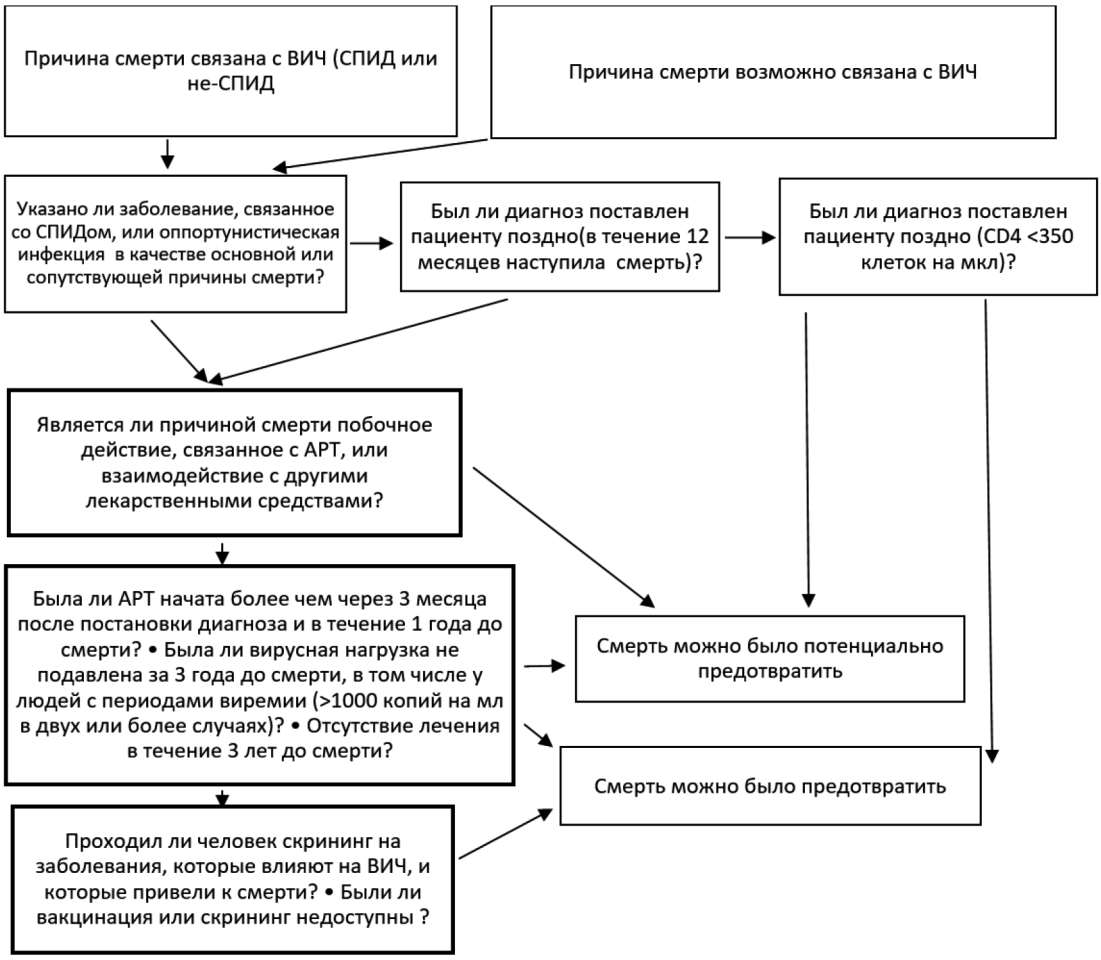

Рис. Схема определения ситуаций, когда смерть, связанную с ВИЧ, можно предотвратить

Литература

1. Kumssa T.H., Mulu A., Mihret A., Asfaw Z.G. Competing risks multi-state model for time-to-event data analysis of HIV/AIDS: a retrospective cohort national datasets, Ethiopia // BMC Infect Dis.- 2024.- vol.24(1). — p.1412. doi: 10.1186/s12879-024-10280-9.

2. Croxford S.E., Martin V., Lucas S.B., et al. Recommendations for defining preventable HIV-related mortality for public health monitoring in the era of Getting to Zero: an expert consensus // Lancet HIV. — 2023.- vol.10(3) — e195-e201. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00363-0.

3. Weber R., Ruppik M., Rickenbach M., et al. Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study // HIV Med. — 2013 —p.195-207. doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x.

4. Trickey A., May M.T., Vehreschild J., et al.; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Cause-Specific Mortality in HIV-Positive Patients Who Survived Ten Years after Starting Antiretroviral Therapy// PLoS One. — 2016.- vol.11(8).- e0160460. doi: 10.1371/journal.pone.0160460.

5. Wada N., Jacobson L.P., Cohen M. et al. Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984-2008 // Am J Epidemiol. — 2013.- vol.177(2). —p.116-25. doi: 10.1093/aje/kws321.

6. Mashiri C.E., Batidzirai J.M., Chifurira R., Chinhamu K. Investigating the Determinants of Mortality before CD4 Count Recovery in a Cohort of Patients Initiated on Antiretroviral Therapy in South Africa Using a Fine and Gray Competing Risks Model // Trop Med Infect Dis. — 2024.-vol.9(7).- p.154. doi: 10.3390/tropicalmed9070154.

7. Roca B. Epidemiological and clinical characteristics of HIV infection in the Spanish VACH Cohort: a descriptive study // Epidemiol Prev. — 2022.-vol.46(1-2). —p.77-83. doi: 10.19191/EP22.1-2. P077.015.

8. Trickey A., McGinnis K., Gill M.J., Abgrall S., et al. JAC. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies // Lancet HIV. — 2024 —vol.11(3). -e176-e185. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00272-2.

9. Brooks K.M., Sherman E.M., Egelund E.F., et al. Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is the Best Yet to Come?// Pharmacotherapy. — 2019. —vol.39(5). —p.576-598. doi: 10.1002/phar.2246.

10. Katz I.T., Maughan-Brown B. Improved life expectancy of people living with HIV: who is left behind? // Lancet HIV. — 2017. — vol.4(8).- e324-e326. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30086-3.

11. Mugavero M.J., Napravnik S., Cole S.R., et al.; Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS) Cohort Study. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiret-

roviral therapy. //Clin Infect Dis. — 2011.- vol.53(9).-p.927-35. doi: 10.1093/cid/cir526.

12. Wang R., Haberlen S.A., Palella F.J. Jr. et al. Viremia copy-years and mortality among combination antire et al. troviral therapy-initiating HIV-positive individuals: how much viral load history is enough? // AIDS. — 2018. — vol.32(17). —p.2547-2556. doi: 10.1097/QAD.0000000000001986.

13. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes // Lancet. — 2004.-vol.364(9428). —p.51-62. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16589-6.

14. Moore DM, Harris R, Lima V, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short-term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. // J Acquir Immune Defic Syndr. — 2009. — vol.52(3). — p.357-63. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181b62933.

15. Wada N, Jacobson L.P., Cohen M. et al. Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4(+) cell count at HAART initiation, compared with HIV-uninfected individuals // AIDS. — 2014. —vol.28(2). — p.257-65. doi: 10.1097/QAD.0000000000000078.

16. Palella, Frank & Baker, Rose & Moorman, et al. Mortality in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Changing Causes of Death and Disease in the HIV Outpatient Study // Journal of acquired immune deficiency syndromes. — 1999. — vol.. 43. — p. 27-34. doi:10.1097/01.qai.0000233310.90484.16.

17. Fontela C, Aguinaga A, Moreno-Iribas C et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population // Sci Rep. — 2020. — vol.10(1).- p.8922. doi: 10.1038/s41598-020-65841-0.

18. Trickey A, McGinnis K, Gill MJ, et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies // Lancet HIV. — 2024. — vol.11(3). — e176-185. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00272-2.

19. Webel A.R., Schexnayder J., Cioe P.A., Zuñiga J.A. A Review of Chronic Comorbidities in Adults Living With HIV: State of the Science // J Assoc Nurses AIDS Care. — 2021. — vol.32(3). —p.322-346. doi: 10.1097/JNC.0000000000000240.

20. Landes M, van Lettow M, Bedell R, et al. Mortality and health outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected mothers at 18-20 months postpartum in Zomba District, Malawi // PLoS One. — 2012. —vol.7(9). -e44396. doi: 10.1371/journal.pone.0044396.

21. Gao T.Y., Zhao L.K., Liu X., et al. Disease burden of AIDS in last 30-year period and its predicted level in next 25-years based on the global burden disease 2019 // BMC Public Health. — 2024. — vol.24(1). —p.2384. doi: 10.1186/s12889-024-19934-4.

22. Turrini G., Chan S.S., Klein P.W. et al. Assessing the health status and mortality of older people over 65 with HIV // PLoS One. — 2020. — vol.15(11). -e0241833. doi: 10.1371/journal.pone.0241833.

23. Croxford S, Kitching A, Desai S, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort // Lancet Public Health. — 2017. —vol.2(1).- e35-46. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30020-2.

24. Freiberg M.S., Chang C.C., Kuller L.H., et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction // JAMA Intern Med. — 2013. — vol.173(8). —p.614-22. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3728.

25. Brugnaro, Pierluigi & Morelli, Erika & Cattelan, et al. Non-AIDS definings malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era // World journal of virology.- 2015 —vol.4. —p. 209-18. doi: 10.5501/wjv.v4.i3.209.

26. Croxford S.E., Martin V., Lucas S.B., et al. Recommendations for defining preventable HIV-related mortality for public health monitoring in the era of Getting to Zero: an expert consensus // Lancet HIV. — 2023. —vol.10(3). -e195-201. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00363-0.

27. Santoro M.M., Di Carlo D., Armenia D., et al. Viro-immunological response of drug-naive HIV-1-infected patients starting a first-line regimen with viraemia >500,000 copies/ml in clinical practice // Antivir Ther. — 2018. —vol.23(3). —p.249-257. doi: 10.3851/IMP3197.

28. Aldaz, P., Moreno-Iribas C., Egüés, N.et al. Mortality by causes in HIV-infected adults: comparison with the general population //BMC Public Health. -2011. —vol.11. —p. 300. https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-300

29. Lang S., Mary-Krause M., Cotte L., et al. French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population // AIDS. — 2010. — vol.24(8). —p.1228-30. doi: 10.1097/QAD.0b013e328339192f.

30. Fontela C., Aguinaga A., Moreno-Iribas et al. Trends and causes of mortality in a population-based cohort of HIV-infected adults in Spain: comparison with the general population // Sci Rep. — 2020. —vol.10(1). —p.8922. doi: 10.1038/s41598-020-65841-0.

31. Nishijima T., Inaba Y., Kawasaki Y., et al Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan //AIDS. — 2020. —vol.34(6) . —p. 913-921. doi: 10.1097/QAD.0000000000002498.

32. Zicari S., Sessa L., Cotugno N. et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART // Viruses. — 2019. —vol. 11(3). —p.200. doi: 10.3390/v11030200.

33. Mafulu Y., Khumalo S., Williams V., et al. Causes of death in people living with HIV: Lessons from five health facilities in Eswatini // South Afr J HIV Med. — 2024. —vol.25(1). —p.1614. doi: 10.4102/sajhivmed.v25i1.1614.

34. Chen G.J., Sun H.Y., Chen L.Y., et al. Low-level viraemia and virologic failure among people living with HIV who received maintenance therapy with co-formulated bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-based regimens // Int J Antimicrob Agents. — 2022. —vol.60(3). —p.106631. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106631.

Авторский коллектив:

Майорова Светлана Олеговна — заведующий поликлиническим инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; ассистент кафедры инфектологии Санкт-Петербургского медико-социального института, к.м.н.; тел.: 8(812)246-70-58, e-mail: svetlana.majororva11@yandex.ru

Сизова Наталия Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; доцент кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)246-70-58, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Гумилевский Борис Юриевич — заведующий кафедрой микробиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)2923429, e-mail: gumbu@mail.ru

Виноградова Татьяна Николаевна — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812) 251-08-53, e-mail: aidscentr.sek@zdrav.spb.ru

Волкова Татьяна Михайловна — врач-эпидемиолог Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; тел.: 8(812)246-70-96; e-mail: tankavolk@mail.ru

Гумилевская Оксана Петровна — профессор кафедры инфектологии Санкт-Петербургского медико-социального института, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-29, e-mail: ogum@mail.ru

Идрисова Севиль Тофик кызы — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)246-70-54; e-mail: sevil.tofikovna@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-13-23

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕГИВИРУСА (ВИРУСА ГЕПАТИТА G) В ТЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ДРУГИХ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.А. Пименов, Д.А. Нечаева, О.Л. Соболевская, В.В. Краснов, Е.А. Левина
Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Clinical and epidemiological significance of pegivirus (virus hepatitis G) in patients with HIV infection and other infectious and non-infectious diseases

D.A. Pimenov, D.A. Nechayeva, O.L. Sobolevskaya, V.V. Krasnov, E.A. Levina
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель обзора — анализ современных научных данных об инфекции, вызываемой пегивирусом человека 1 типа (HPgV-1). Рассмотрены строение вируса, эпидемиология, пути передачи инфекции, особенности патогенеза, влияние на развитие различных заболеваний человека, а также современные методы диагностики и подходы к терапии HPgV-инфекции. Проведен поиск научных публикаций в электронных базах данных: PubMed, Elibrary, Киберленинка, Scopus, по ключевым словам: «Human pegivirus», «HPgV», «GBV-C», «Hepatitis G virus» за период с 1990-х гг. по ноябрь 2024 г. Критериями включения были оригинальные исследовательские статьи, обзорные работы и мета-анализы, посвященные изучению HPgV-1 и опубликованные на русском и английском языках. Отбор статей проводился в 2 этапа: первичный отбор по заголовкам и аннотациям, затем — полнотекстовый анализ статей, соответствующих критериям включения.

HPgV-1 представляет собой лимфотропный РНК-вирус семейства Flaviviridae, характеризующийся глобальным распространением. Общая распространенность инфекции составляет около 3,1%, с вариациями в зависимости от географического региона. Основные пути передачи вируса: парентеральный, вертикальный и половой. Для диагностики HPgV-инфекции применяются полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ. В настоящее время специфическое противовирусное лечение не разработано. Важным клиническим аспектом является модулирующее влияние HPgV-1 на течение ВИЧ-инфекции, проявляющееся в замедлении прогрессирования заболевания и увеличении количества CD4+ лимфоцитов. Обсуждается возможная связь инфекции HPgV-1 с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы и нейроинфекций, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Заключение: инфекция, вызываемая HPgV-1, является значимой темой общественного здравоохранения и биомедицинских исследований ввиду широкой распространенности и потенциального влияния на течение различных заболеваний, в особенности ВИЧ-инфекции. Протективный эффект HPgV-1 в отношении вируса иммунодефицита человека открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий. Необходимы

Abstract

Purpose — to analyse current scientific data on Human pegivirus type 1 (HPgV-1) infection. The review examines virus structure, epidemiology, transmission routes, pathogenesis features, impact on various human diseases, modern diagnostic methods, and therapeutic approaches for HPgV infection. A search of scientific publications was conducted in PubMed, Elibrary, CyberLeninka, and Scopus using keywords «Human pegivirus», «HPgV», «GBV-C», «Hepatitis G virus» for 1990-November 2024. Inclusion criteria were original research articles, reviews, and meta-analyses on HPgV-1 in Russian and English. Article selection was two-staged: initial screening by titles and abstracts, then full-text analysis of articles meeting criteria.

HPgV-1 is a lymphotropic RNA virus of the Flaviviridae family, globally distributed with an overall infection prevalence of approximately 3,1%, varying regionally. Main transmission routes are parenteral, vertical, and sexual. Diagnostic methods are PCR and ELISA. No specific antiviral treatment is currently developed. A significant clinical aspect is HPgV-1's modulating effect on HIV infection, slowing disease progression and increasing CD4+ lymphocyte counts. A possible association with increased risk of non-Hodgkin's lymphoma and neuroinfections is discussed, but these data need further confirmation.

Conclusion: HPgV-1 infection is a significant public health and biomedical research problem due to its wide prevalence and potential impact on various diseases, especially HIV. The protective effect of HPgV-1 against HIV offers new perspectives for therapeutic strategies. Further in-depth studies are needed to understand HPgV-1 pathogenesis mechanisms and clinical role in various pathologies.

дальнейшие углубленные исследования патогенеза HPgV-1 и его клинической роли при различных заболеваниях.

Ключевые слова: *пегивирус человека 1, HPgV-1, вирус гепатита G, пегивирусная инфекция, ВИЧ-инфекция.*

Key words: *Human pegivirus 1, HPgV-1, Hepatitis G virus, Pegivirus infection, HIV infection.*

Введение

Впервые вирус, позднее названный вирусом гепатита G, был выделен в 1967 г. из сыворотки крови американского хирурга Дж. Баркера, однако идентифицировать возбудителя удалось лишь в середине 1990-х гг. [1]. В настоящее время таксономическая классификация вируса претерпела несколько изменений. Первоначально он получил название «Гепатит G», но затем был переименован в GBV-C (GB virus C) в честь Дж. Баркера (GB) [1]. Впоследствии вирус был отнесен к новому роду и переименован в пегивирус человека, или HPgV [2]. Это название было официально утверждено Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) в 2013 г. [3].

Помимо HPgV, в научной литературе описаны другие представители рода *Pegivirus*, обозначаемые как GBV-A, GBV-B, GBV-D и т. д., обнаруженные у различных видов животных [1]. Данные представители не способны инфицировать человека.

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся инфекции, вызываемой пегивирусом человека (HPgV). На сегодняшний день выделяют 2 типа вируса: HPgV-1 и HPgV-2 (он встречается реже) [4]. В связи с этим основное внимание в статье уделено HPgV-1.

Цель исследования — проанализировать научные данные по HPgV-инфекции, вызываемой вирусом Human pegivirus-1 (ранее гепатит G, HGV, GBV-C), а именно строение, распространенность, способы передачи, патогенез, влияние пегивируса на развитие и течение различных заболеваний, методы диагностики и имеющиеся способы противовирусной терапии.

Строение пегивируса

Пегивирус человека принадлежит к роду *Pegivirus* семейства *Flaviviridae* и представляет собой вирус сферической формы диаметром до 50 нм, похожий своим строением на вирус гепатита С (HCV) [1, 5, 6].

Геном вируса гепатита G (HPgV) представлен РНК и характеризуется наличием одной протяженной открытой рамки считывания (Open Reading Frame, ORF) [1, 7]. В процессе расщепления данного белка происходит образование неструктурных белков NS2, NS3, NS4, NS5A [1, 5].

В ходе исследований были открыты функции данных белков:

— NS2 — компонент протеазы NS2-3 — опосредует расщепление на NS2 и NS3;

— NS3 — протеаза — расщепление NS-белков;

— NS4A — кофактор NS3-опосредованного расщепления белков NS;

— NS4B — индуктор изменения мембран;

— NS5A — многофункциональный фосфопротеин;

— NS5B — РНК-зависимая РНК-полимераза — репликация геномной РНК [1, 5].

Кроме этого, имеются 2 структурных белка оболочки HPgV, E1 и E2, происходящие из полипротеина [1]. Они предположительно играют двойную роль: участвуют в сборке вирусных частиц и обеспечивают инициацию инфекции путем прикрепления и проникновения в клетки организма [1, 8].

В результате дальнейшего исследования было выявлено, что гликопротеин E2 вируса HPgV модулирует иммунный ответ хозяина. В частности, он подавляет активацию Т-лимфоцитов путем ингибирования сигнальных путей Т-клеточного рецептора (TCR) и рецептора интерлейкина 2 [9]. Согласно этому же исследованию, белок E2 также напрямую ингибирует цитокиновую функцию NK-клеток, подавляя интерлейкин-12-опосредованную продукцию интерферона гамма за счет воздействия на нерецепторную тирозин-протеинкиназу TYK2.

Тканевой тропизм пегивируса

Первоначально предполагалось, что HPgV обладает гепатотропностью [1, 10, 12]. Однако последующие исследования не подтвердили связь данного вируса ни с острым, ни с хроническим гепатитом [1, 11, 12]. Полученные данные показали, что HPgV-1 присутствует в низких или не поддающихся обнаружению концентрациях в ткани печени инфицированных лиц, в то время как в циркулирующих лимфоцитах вирус обнаруживается значительно чаще. Это свидетельствует в пользу лимфотропности HPgV-1 [1, 12, 13].

В других исследованиях было показано, что соотношение концентраций РНК HPgV в ткани печени и крови составляет менее 1 [10, 11]. Этот результат может указывать на контаминацию образцов печени кровью, а не на репликацию вируса в гепатоцитах.

Ряд исследований *in vitro* продемонстрировали способность HPgV-1 реплицироваться в Т- и В-лимфоцитах [1, 12, 13]. Так, например,

РНК HPgV-1 была обнаружена в CD4+, CD8+ Т-лимфоцитах и CD19+ В-лимфоцитах, полученных *ex vivo* от инфицированных доноров, что позволило прийти к заключению, что HPgV-1 — лимфотропный вирус [13].

HPgV-2 также был обнаружен преимущественно в В-лимфоцитах и практически не выявлялся в гепатоцитах [14].

Таким образом, результаты исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что мононуклеарные клетки периферической крови являются основным местом репликации HPgV.

Патогенез пегивируса

Обнаружение РНК HPgV в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) позволяет предположить, что в качестве первичных клеток-мишеней для репликации HPgV могут выступать наивные Т-лимфоциты или гемопоэтические стволовые клетки [1, 13].

Одним из предположительных механизмов проникновения HPgV в клетку-хозяина является взаимодействие структурного белка E2 с клеточными рецепторами, что может приводить к ингибированию пролиферации Т-клеток [16].

Альтернативным механизмом проникновения HPgV в клетку может являться взаимодействие вируса с рецепторами липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [1, 17, 18].

Предполагается, что HPgV персистирует внутри лимфоцитов и способен модулировать активность иммунных клеток, включая натуральные киллеры (NK-клетки) [9]. В исследовании иммунного статуса пациентов с ко-инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), инфицированных HPgV в результате трансфузии, было показано снижение уровней 27 цитокинов и хемокинов, преимущественно провоспалительных [19]. Это наблюдение указывает на возможное общее противовоспалительное действие HPgV.

Снижение уровня цитокинов может оказывать влияние на течение других заболеваний. Например, есть мнение, что снижение иммунной функции организма, вызванное HPgV, может повышать риск развития неходжкинской лимфомы [16, 20].

У 75—80% иммунокомпетентных лиц, инфицированных HPgV, вирусемия исчезает в течение 2 лет с момента заражения [1, 12, 21]. Однако описаны случаи персистенции виремии на протяжении десятилетий [1, 12, 21].

Предполагается, что на исход инфекции HPgV-1 могут влиять не только факторы иммунной системы хозяина, но и его генетическая предрасположенность. Исследование Toyoda et al. (2000) на когорте пациентов с гемофилией показало значимую связь между наличием антител к E2 и определенными аллелями человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) класса II [15]. В частности, было обнаружено, что 86,7% пациентов с антителами к E2 имели хотя бы один из аллелей HLA-DQ7, HLA-DR15 или HLA-DR8, в то время как среди пациентов с персистирующей виремией (РНК+) такие аллели встречались лишь у 22,2% ($P < 0.001$). Это убедительно свидетельствует о том, что носительство данных аллелей HLA ассоциировано с элиминацией вируса HPgV-1 [15]. Таким образом, хотя генетические факторы хозяина, особенно полиморфизм генов HLA, представляются важными детерминантами исхода инфекции HPgV-1, механизмы этого влияния и взаимодействие с другими факторами требуют дальнейшего углубленного изучения.

Методы диагностики

Эффективными методами диагностики HPgV являются: метод амплификации нуклеиновых кислот, в частности, полимеразная цепная реакция (ПЦР), суть которой заключается в выявлении РНК HPgV в реальном времени, а также иммуноферментный анализ (ИФА) enzyme-linked immunosorbent assay (*ELISA)* для идентификации антител к оболочечному антигену E2, которые в дальнейшем используются для регистрации прошедшей инфекции и оценки распространенности инфекции в различных группах населения [1, 22, 23].

Присутствие РНК HPgV-1 свидетельствует об активной виремии, то есть текущей вирусной инфекции. В свою очередь, обнаружение антител к белку E2 указывает на то, что инфекция была перенесена в прошлом [1, 21, 23]. Следует отметить, что, по данным некоторых исследований, одновременное выявление и РНК вируса, и антител наблюдается менее чем в 5% случаев [1, 21, 23].

На текущий момент в России нет зарегистрированных тест-систем для ИФА-диагностики, но в коммерческом доступе есть тест-системы для ПЦР-диагностики вируса.

Географическая распространенность пегивируса

На сегодняшний день уже известно, что HPgV-1 встречается во всем мире. Более того, HPgV-1 является одним из наиболее распространенных РНК-вирусов, инфицирующих человека [1, 2, 11].

Распространенность вируса значительно варьирует в зависимости от географического региона. Мета-анализ 63 исследований показал, что глобальная распространенность HPgV-1 составляет около 3,1% [11]. При этом отмечается более высокая распространенность в Южной Америке (9%) по сравнению с Северной Америкой (2%), Европой (2%) и Азией (2%).

В настоящее время выделяют 7 генотипов HPgV-1 и множество подтипов, характеризующихся различным географическим распределением [24]:

Генотип 1 — в Северной Америке и Африке.

Генотип 2 — в Северной и Южной Америке, Европе и Азии.

Генотип 3 — в Южной Америке и Азии.

Генотип 4 — в Азии.

Генотип 5 — в Южной Африке.

Генотип 6 — в Индонезии.

Генотип 7 — в Китае.

При этом в Азии самым распространенным генотипом являются генотипы 2 (35,6%) и 3 (34,7%) [25].

В Африке преобладает генотип 1 (66,2%) и широко распространен генотип 5 (28,8%) в Центральной, Восточной и Южной Африке [26].

В Восточной части Бразильской Амазонки самым распространенным является генотип 2 (78%), который представлен субгенотипами 2a (39%) и 2b (39%), более низкие показатели имеют генотип 1 (14,6%) и 3 (7,4%) [27].

В Индии было обнаружено, что среди населения преобладал генотип 2a и 2b [28].

Помимо HPgV-1, был открыт HPgV-2. Данные о распространенности HPgV-2 ограничены. По результатам исследований вирус реже циркулирует среди населения, но относительно чаще встречается в популяции, инфицированной HCV/ВИЧ-1 [4].

В отличие от HPgV-1, вирус HPgV-2 имеет всего 1 генотип [4, 14]. Объясняется это наличием гораздо меньшего разнообразия нуклеотидной последовательности, что, в свою очередь, может отражать его более ограниченное географическое распространение [14].

Чаще всего HPgV-2 встречается во Вьетнаме, Китае, США и Великобритании [4, 29, 30]. При этом в ходе исследований, проведенных в Камеруне, инфекция HPgV-2 была обнаружена у 10,6% лиц с HCV, что выше показателей, наблюдаемых в США (2,6—3,3%) и Китае (1,23%) [4, 30].

Обнаружение HPgV-2 в странах, расположенных на разных континентах, подтверждает широкое распространение вируса.

Механизмы передачи и группы риска

Для HPgV-1 основными путями передачи являются парентеральный (включая трансфузионный), вертикальный и половой [1, 16, 31, 32, 37]. Риск инфицирования при контакте с контаминированной кровью значительно выше, чем при половом контакте или вертикальной передаче [16], и составляет 75—80% всех случаев [32]. Уровень виремии, вероятно, является важным фактором, определяющим риск передачи вируса.

В литературном обзоре 2008 г. отражены исследования, демонстрирующие широкую распространенность HPgV-1 среди доноров крови [1, 11, 12]. Распространенность виремии среди доноров крови, проживающих в развитых странах, составляет 1—4%, в то время как у 5—13% выделяются антитела [1, 11]. В свою очередь, в развивающихся странах показатель виремии может приближаться к 20% [1]. Однако ранние исследования, такие как работа Jarvis et al. (1996) в Шотландии, продемонстрировали высокий риск передачи HPgV через препараты крови [33]. В этом исследовании до 84% реципиентов препаратов крови оказались инфицированы, что указывало на частую контаминацию препаратов крови в тот период.

С целью исследования механизмов заражения был использован мета-анализ Yang 2020 г., по конечным результатам которого было подсчитано, что примерно 3 из 100 препаратов крови во всем мире являются положительными на HPgV-1, что увеличивает риск заражения при переливании их компонентов последующим реципиентам [11].

Предполагается, что повышенному риску инфицирования HPgV могут подвергаться не только доноры крови, но и члены их семей, что указывает на непарентеральные пути передачи. Для изучения этой гипотезы было проведено исследование с использованием ПЦР и ИФА (*ELISA*) [34]. Среди родственников 90 РНК-позитивных доноров крови (выявленных с частотой 1,6%) у 98 членов их семей были обнаружены маркеры текущей или перенесенной HPgV-инфекции. Это является значимым аргументом, подтверждающим важную роль полового и/или вертикального путей передачи вируса. В том же исследовании было установлено, что среди пациентов с апластической анемией распространенность виремии HPgV выше и составляет 32% [34].

Fabrizi et al. в 1997 г. была выявлена ассоциация между HPgV-инфекцией и хронической болезнью почек [35]. Установлено, что повышенному риску инфицирования подвержены пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе (6%), реципиенты почечных трансплантатов (36%) и пациенты, получающие перитонеальный диализ (17%) [35].

Известно, что распространенность виремии HPgV-1 инфекции значительно выше среди ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению с общей популяцией, и оценивается в этой группе в 20—40% [1, 12, 21, 31, 36]. При исследовании гомосексуальных мужчин, инфицированных ВИЧ, у 39,6% была выявлена виремия, у 46% были обнаружены антитела, что в целом составляет 85,6% [1]. В исследовании ВИЧ-инфицированных лиц в провинции Юньнань (Китай), опубликованном в 2017 г., распространенность HPgV-1 виремии среди людей с гетеросексуальным путем передачи ВИЧ составила 18,4% [36].

Важными являются результаты проведенного исследования, в ходе которого была установлена высокая распространенность HPgV-инфекции среди бисексуальных мужчин и работников коммерческого секс-бизнеса, что включает их в группу риска инфицирования [37].

Другими потенциальными путями передачи вируса являются: профессиональные травмы (уколы контаминированными иглами), косметические процедуры (пирсинг, татуировка), а также традиционные медицинские манипуляции (скарификация, обрезание), особенно в развивающихся странах [1, 38].

Анализ ряда исследований показал, что основным путем передачи пегивируса 2 (HPgV-2) является парентеральный путь, включая переливание крови, использование загрязненных медицинских инструментов и инъекционное употребление наркотиков [4, 14, 29, 39, 40].

HPgV-2 встречается реже HPgV-1 в общей популяции, но значительно чаще у лиц с HCV и/или ВИЧ-1 инфекцией [4, 14, 30, 40]. Исследование H. Wang et al. в 2018 г. продемонстрировало 8-кратное увеличение распространенности HPgV-2 у HCV-инфицированных и 71-кратное у ко-инфицированных HCV/ВИЧ-1 по сравнению с общей популяцией [4]. По данным того же исследования, серопревалентность HPgV-2 достигала 27,69% у ко-инфицированных HCV/ВИЧ-1 и 20,82% у моноинфицированных ВИЧ. Хотя эти данные могут указывать на возможность полового пути передачи, прямые доказательства отсутствуют.

Таким образом, ключевыми факторами риска инфицирования HPgV 1/2 являются: парентеральные контакты, включающие употребление инъекционных наркотиков; переливание препаратов крови; использование нестерильных инструментов при медицинских или косметических процедурах; рискованное половое поведение; вертикальная передача от матери ребенку. Ко-инфекция ВИЧ или HCV также ассоциирована с HPgV из-за общих путей передачи и высокой распространенности вируса в этих группах [1, 4, 16, 29, 31, 32, 33, 37, 40].

Связь пегивируса с развитием различных заболеваний

Специфические клинические проявления, ассоциированные с инфекцией HPgV, на данный момент не установлены. Тем не менее, продолжаются исследования, направленные на изучение возможной роли вируса в развитии различных патологических состояний. Так, американские исследователи выявили взаимосвязь между HPgV-1 и неходжкинской лимфомой [16, 20].

В систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 1 когортное исследование и 14 исследований типа «случай — контроль», было рассчитано отношение шансов (OR) для развития лимфомы, ассоциированной с HPgV-1, составившее 2,85 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,98—4,11) [20]. Это свидетельствует о статистически значимой ассоциации между инфицированием HPgV-1 и повышенным риском развития лимфомы в целом, а также ее основных подтипов, за исключением хронического лимфолейкоза. Однако важно подчеркнуть, что данные наблюдательных исследований, особенно типа «случай — контроль», не позволяют установить причинно-следственную связь и могут быть подвержены влиянию неучтенных факторов. Для точной интерпретации требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Следует уточнить, что результаты ряда исследований позволяют полагать, что данный лимфотропный вирус способен провоцировать мутации ДНК в Т- и в В-лимфоцитах, что в конечном итоге может завершиться злокачественной трансформацией [13, 53].

Данные о связи HPgV-1 с развитием фульминантного (молниеносного) гепатита противоречивы. В исследовании A. S. da Silva et al. 2023 г. РНК HPgV-1 (генотип 2) была обнаружена у 44,4% пациентов с этим диагнозом [41]. Вместе с тем, большинство других работ не выявили связи HPgV с развитием фульминантного гепатита [1, 9, 12, 39, 42]. Например, в исследовании Kanda et al. 1997 г. с помощью вложенной ПЦР не выявили РНК HPgV-1 ни у одного из 10 пациентов с молниеносным гепатитом или печеночной недостаточностью в образцах, взятых до трансфузий [42]. Примечательно, что у некоторых из этих пациентов вирус был обнаружен уже после переливания крови. Это позволило авторам сделать вывод, что пегивирус человека не является основной причиной молниеносного гепатита, а его обнаружение у таких больных часто связано с трансфузионным инфицированием.

Следует отметить, что изучается возможная роль HPgV в этиологии нейроинфекций у пациентов с клиникой энцефалита [43, 44, 45, 46]. Интерес к данному вопросу возник при получении данных об обнаружении HPgV в посмертной ткани головного мозга, спинномозговой жидкости и сыворотке крови при отсутствии других патогенов, а также в лимфоцитах, астроцитах и олигодендроцитах у 2 пациенток с фатальным лейкоэнцефалитом [43, 44]. В исследовании Bukowska-Ośko et al. 2018 г. с помощью ПЦР были проверены образцы сыворотки крови и спинномозговой жидкости 96 пациентов с энцефалитом [45]. Так, последовательности РНК HPgV были обнаружены в ликворе 3 пациентов с энцефалитом неясной этиологии. Эти последовательности отличались от циркулирующих в сыворотке крови, что может указывать

на существование отдельного вирусного компартмента в центральной нервной системе. При этом авторы не установили причинно-следственную связь между HPgV и энцефалитом, что натолкнуло их к предположению о вероятности случайной находки.

Исследование, проведенное во время вспышки лихорадки Эбола в Западной Африке в 2014—2015 гг., выявило ко-инфекцию HPgV у 13 из 49 обследованных пациентов [47]. Летальность в группе с ко-инфекцией была существенно ниже (46% против 78% у HPgV-негативных), особенно у пациентов среднего возраста (21—45 лет). Эти данные позволили предположить протективный эффект HPgV при Эболе, возможно, обусловленный способностью HPgV снижать уровень провоспалительных цитокинов и подавлять избыточную активацию Т-клеток.

В ряде исследований была обнаружена ассоциация между HPgV-1 и выживаемостью ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 12, 21, 48, 52]. Долгосрочные наблюдения показали, что наличие персистирующей HPgV-виремии ассоциировано с увеличением продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с теми, у кого РНК HPgV не выявлялась или виремия разрешилась.

При помощи мета-анализа Zhang et al. 2006 г. было установлено, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции связь между данным заболеванием и HPgV-инфекцией отсутствует, в то время как на поздних (более 5 лет) стадиях наблюдается значительное снижение смертности, а именно в 2,5 раза [48]. Кроме того, было показано, что сопутствующая HPgV-виремия ассоциирована с увеличением количества CD4-лимфоцитов, снижением вирусной нагрузки ВИЧ и замедлением прогрессирования до стадии СПИД.

Предполагается, что благоприятное влияние HPgV на течение ВИЧ-инфекции обусловлено совокупностью нескольких ключевых механизмов.

Центральным из них является ингибирование апоптоза Т-лимфоцитов. Было убедительно показано, что HPgV подавляет экспрессию рецептора Fas на поверхности Т-клеток. Это блокирует Fas-опосредованный путь программируемой клеточной гибели, который играет ведущую роль в истощении пула CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, сохраняя таким образом их популяцию [49, 52]. Однако следует подчеркнуть, что этот же механизм, нарушающий физиологический иммунный контроль, рассматривается как потенциальный фактор, способствующий онкогенной трансформации и повышающий риск развития неходжкинских лимфом [52].

Другим важным механизмом является модуляция ко-рецепторов для ВИЧ. HPgV-инфекция вызывает снижение плотности хемокинового корецептора CCR5 на мембране лимфоцитов. Поскольку CCR5 является основным ко-рецептором для проникновения наиболее распространенных вариантов ВИЧ, его снижение создает существенный барьер для инфицирования новых клеток-мишеней [1, 21].

Также описан и прямой антагонизм на молекулярном уровне. Имеются доказательства того, что неструктурные белки HPgV, в частности, NS5A, способны напрямую подавлять репликацию ВИЧ внутри ко-инфицированной клетки, вмешиваясь в жизненный цикл ретровируса на постпенетрационном этапе [1, 16]. Таким образом, протективный эффект HPgV является комплексным, воздействуя как на вход ВИЧ в клетку, так и на его последующую репликацию и выживаемость инфицированных клеток.

В мире также исследуется влияние конкретного генотипа HPgV-1 на течение ВИЧ-инфекции, хотя результаты могут варьировать в зависимости от популяции и дизайна исследования [28, 36, 50]. Например, сообщалось о более низких уровнях CD4+ лимфоцитов у пациентов с генотипом 2a по сравнению с 2b [50], в то время как для генотипа 7 предполагается возможное замедление прогрессирования ВИЧ [28]. Эти данные указывают на то, что генотипическое разнообразие HPgV-1 потенциально может модулировать течение ВИЧ-инфекции, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих генотип-специфичных эффектов.

Интересные данные о влиянии HPgV на вертикальную передачу ВИЧ были получены Supapol et al. (2008) [51]. В их исследовании с участием 1364 ВИЧ-инфицированных женщин у 19% была выявлена HPgV-виремия во время родов. В результате было установлено, что из 245 женщин, положительных на РНК HPgV, 101 передала HPgV-инфекцию своим младенцам, и это, вероятно, стало решающим фактором для снижения риска передачи ВИЧ ребенку. Этот вывод был сделан на основании имеющегося факта, что только 2% из 101 младенца, получившего HPgV от матери, оказались ВИЧ-инфицированными [51].

Обобщая результаты приведенных исследований, можно заключить, что HPgV-инфекция, по-видимому, оказывает протективное действие в отношении ВИЧ-инфекции, замедляя прогрессирование заболевания до стадии СПИД [1, 12, 21, 48, 52]. Механизмы этого взаимодействия требуют дальнейшего изучения.

Лечение пегивирусной инфекции

Обсуждается вопрос о возможной терапии HPgV при помощи интерферона. Так, в ходе одного из исследований, ученые выявили чувстви-

тельность HPgV к α-интерферону при назначении его в дозе 3 000 000 международных единиц (МЕ) 3 раза в неделю в течение 6 месяцев [12]. В итоге такого лечения наблюдалось исчезновение РНК HPgV в сыворотке крови у 18—40% пациентов. Полученный эффект ученые связывают с отсутствием возникновения мутантных форм вируса во время противовирусной терапии интерфероном, а это, в свою очередь, наводит на мысль о наличии механизмов, отвечающих за персистенцию инфекции, которые отличаются от механизмов для HCV [12].

Заключение

Проведенный обзор научных данных о пегивирусе человека (HPgV), ранее известном как вирус гепатита G (HGV), позволяет сделать следующие выводы:

1. Этиология и эпидемиология: HPgV — РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae*, широко распространенный в мире. Основным местом репликации вируса являются мононуклеарные клетки периферической крови. Основные пути передачи — парентеральный, вертикальный и половой. Распространенность HPgV варьируется в зависимости от региона и популяции, достигая 10—20% среди доноров крови и до 30—40% среди ВИЧ-инфицированных.

2. Клиническое значение: несмотря на отсутствие специфических клинических проявлений, HPgV-инфекция оказывает модулирующее влияние на течение других заболеваний. Наиболее изучено взаимодействие HPgV с ВИЧ-инфекцией: ко-инфекция ассоциирована с замедлением прогрессирования ВИЧ, увеличением количества CD4+ лимфоцитов и снижением вирусной нагрузки ВИЧ. Однако следует учитывать, что механизмы, обеспечивающие этот протективный эффект, могут быть связаны со снижением активности иммунной системы, что может объяснять предполагаемую связь HPgV с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы. Также обсуждается возможная роль вируса в патогенезе фульминантного гепатита и нейроинфекций (энцефалит, лейкоэнцефалит), однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

3. Диагностика и терапия: Диагностика HPgV-инфекции основана на выявлении РНК вируса методом ПЦР и обнаружении антител к белку E2 методом ИФА. Для использования в России доступен только метод ПЦР.

Специфическая терапия HPgV-инфекции в настоящее время не разработана. Исследуется возможность применения интерферона и разработки вакцин, направленных на использование протективного эффекта HPgV в отношении ВИЧ-инфекции.

Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на значительный объем накопленных данных, многие аспекты HPgV-инфекции остаются неясными. Дальнейшие исследования должны быть направлены на:

— детальное изучение механизмов взаимодействия HPgV с иммунной системой, в частности, влияния на функцию NK-клеток, продукцию цитокинов и развитие противоопухолевого иммунитета;

— уточнение роли HPgV в патогенезе неходжкинской лимфомы, фульминантного гепатита и неврологических заболеваний. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе протективного эффекта HPgV при ВИЧ-инфекции;

— разработку эффективных методов лечения HPgV-инфекции, в том числе с использованием противовирусных препаратов прямого действия.

Литература

1. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus pegivirus within the family Flaviviridae / J. T. Stapleton, S. Foung, A. S. Muerhoff [et al.] // Journal of General Virology. — 2011. — Vol. 92, Pt 2. — P. 233—246. — DOI: 10.1099/vir.0.027490-0.

2. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family / D. B. Smith, P. Becher, J. Bukh [et al.] // Journal of General Virology. — 2016. — Vol. 97, № 11. — P. 2894—2907. — DOI: 10.1099/jgv.0.000612.

3. Adams, M. J. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013) / M. J. Adams, A. M. Q. King, E. B. Carstens // Archives of Virology. — 2013. — Vol. 158, № 9. — P. 2023—2030. — DOI: 10.1007/s00705-013-1688-5.

4. A Novel Human Pegivirus, HPgV-2 (HHpgV-1), Is Tightly Associated With Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV/Human Immunodeficiency Virus Type 1 Coinfection / H. Wang, Z. Wan, R. Xu [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2018. — Vol. 66, № 1. — P. 29—35. — DOI: 10.1093/cid/cix748.

5. Stapleton, J. T. GB virus type C/Hepatitis G virus / J. T. Stapleton // Seminars in Liver Disease. — 2003. — Vol. 23, № 2. — P. 137—148. — DOI: 10.1055/s-2003-39943.

6. Marano, G. The human pegivirus: a new name for an "ancient" virus / G. Marano, M. Franchini, B. Farina // Acta Virologica. — 2017. — Vol. 61, № 4. — P. 401—412. — DOI: 10.4149/av_2017_04_401.

7. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses / P.-L. Quan, C. Firth, J. M. Conte [et al.] // PNAS. — 2013. — Vol. 110, № 20. — P. 8194—8199. — DOI: 10.1073/pnas.1303037110.

8. Characterization of hepatitis G virus (GB-C Virus) particles: evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein / J. Xiang, D. Klinzman, J. McLinden [et al.] // Journal of Virology. — 1998. — Vol. 72, № 4. — P. 2738—2744. — DOI: 10.1128/jvi.72.4.2738-2744.1998.

9. Human Pegivirus (HPgV; formerly known as GBV-C) inhibits IL-12 dependent natural killer cell function / E. T. Chivero, N. Bhattarai, J. H. McLinden [et al.] // Virology. — 2015. — Vol. 485. — P. 116—127. — DOI: 10.1016/j.virol.2015.07.008.

10. Pessoa, M. G. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic

/ M. G. Pessoa, N. A. Terrault, J. Detmer [et al.] // Hepatology. — 1998. — Vol. 27, № 3. — P. 877—879. — DOI: 10.1002/hep.510270331.

11. Yang, N. Global prevalence of human pegivirus-1 in healthy volunteer blood donors: a systematic review and meta-analysis / N. Yang, R. Dai, X. Zhang // Vox Sanguinis. — 2020. — Vol. 115, № 2. — P. 107—119. — DOI: 10.1111/vox.12868.

12. Reshetnyak, V. I. Hepatitis G virus / V. I. Reshetnyak, T. I. Karlovich, L. U. Ilchenko // World Journal of Gastroenterology. — 2008. — Vol. 14, № 30. — P. 4725—4734. — DOI: 10.3748/wjg.14.4725.

13. Human pegivirus RNA is found in multiple blood mononuclear cells in vivo and serumderived viral RNA-containing particles are infectious in vitro / E. T. Chivero, N. Bhattarai, R. T. Rydze [et al.] // Journal of General Virology. — 2014. — Vol. 95, Pt 6. — P. 1307—1319. — DOI: 10.1099/vir.0.063016-0.

14. The Second Human Pegivirus, a Non-Pathogenic RNA Virus with Low Prevalence and Minimal Genetic Diversity / S. Chen, H. Wang, E. E. Dzakah [et al.] // Viruses. — 2022. — Vol. 14, № 9. — P. 1844. — DOI: 10.3390/v14091844.

15. Comparison of Characteristics Between Patients With GB Virus C/Hepatitis G Virus (GBV-C/HGV) RNA and Those With GBV-C/HGV E2-Antibody in Patients With Hemophilia / H. Toyoda, I. Takahashi, Y. Fukuda, T. Hayakawa, J. Takamatsu // Journal of Medical Virology. — 2000. — Vol. 60, № 1. — P. 34—38. — DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200001)60:1<34::aid-jmv6>3.0.co;2-k.

16. Stapleton, J. T. A novel T cell evasion mechanism in persistent RNA virus infection / J. T. Stapleton, J. Xiang, J. H. McLinden // Transactions of the American Clinical and Climatological Association. — 2014. — Vol. 125. — P. 14—24.

17. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor / V. Agnello, G. Abel, M. Elfahal [et al.] // PNAS. — 1999. — Vol. 96, № 22. — P. 12766—12771. — DOI: 10.1073/pnas.96.22.12766.

18. In Vitro Interaction between Hepatitis C Virus (HCV) Envelope Glycoprotein E2 and Serum Lipoproteins (LPs) Results in Enhanced Cellular Binding of Both HCV E2 and LPs / S. W nschmann, H. M. Muller, C. S. Stipp [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 194, № 8. — P. 1058—1067. — DOI: 10.1086/507647.

19. Lanteri, M. C. Downregulation of Cytokines and Chemokines by GB Virus C After Transmission Via Blood Transfusion in HIV-Positive Blood Recipients / M. C. Lanteri, F. Vahidnia, S. Tan [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 211, № 10. — P. 1585—1596. — DOI: 10.1093/infdis/jiu660.

20. Human Pegivirus Infection and Lymphoma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Fama, M. C. Larson, B. K. Link [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 71, № 5. — P. 1221—1228. — DOI: 10.1093/cid/ciz940.

21. Bhattarai, N. GB virus C: the good boy virus? / N. Bhattarai, J. T. Stapleton // Trends in Microbiology. — 2012. — Vol. 20, № 3. — P. 124—130. — DOI: 10.1016/j.tim.2012.01.004.

22. Подымова, С.Д. Парентеральные острые вирусные гепатиты: современная диагностика, профилактика и лечение / С.Д. Подымова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — №6. — С. 3—10.

23. Clinical and molecular aspects of human pegiviruses in the interaction host and infectious agent / M. Samadi, V. Salimi, M. R. Haghshenas [et al.] // Virology Journal. — 2022. — Vol. 19, № 1. — P. 41. — DOI: 10.1186/s12985-022-01769-3.

24. Effect of human pegivirus route of transmission on the genetic distribution of the virus: an institution based cross-sectional study / W. Taklual, S. Tang, W. Yue // Virology Journal. — 2019. — Vol. 16, № 1. — P. 51. — DOI: 10.1186/s12985-019-1161-5.

25. Zimmerman, J. Human pegivirus type 1 infection in Asia—a review of the literature / J. Zimmerman, J. T. Blackard // Reviews in Medical Virology. — 2022. — Vol. 32, № 1. — P. e2257. — DOI: 10.1002/rmv.2257. — URL: https://doi.org/10.1002/rmv.2257 (дата обращения: 07.06.2024).

26. Singh, S. Human pegivirus (HPgV) infection in sub-Saharan Africa-a call for a renewed research agenda / S. Singh, J. T. Blackard // Reviews in Medical Virology. — 2017. — Vol. 27, № 6. — P. e1951. — DOI: 10.1002/rmv.1951.

27. Human pegivirus-1 (HPgV-1) RNA prevalence and genotypes in volunteer blood donors from the Brazilian Amazon / S. N. Slavov, R. M. Silveira, M. R. Hespanhol [et al.] // Transfusion Clinique et Biologique. — 2019. — Vol. 26, № 4. — P. 234—239. — DOI: 10.1016/j.tracli.2019.06.005.

28. Prevalence and potential impact of human pegivirus-1 on HIV-1 disease progression among Indian PLHIV / D. Alex, R. J. Steve, V. V. Ramalingam [et al.] // Journal of Infection in Developing Countries. — 2024. — Vol. 18, № 7. — P. 1108—1117. — DOI: 10.3855/jidc.19397.

29. Detection and Characterization of Human Pegivirus 2, Vietnam / T. A. Nguyen, T. T. H. Nguyen, L. N. T. Nhu [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2018. — Vol. 24, № 11. — P. 2063—2067. — DOI: 10.3201/eid2411.180668.

30. Hepatitis C virus surveillance and identification of human pegivirus 2 in a large Cameroonian cohort / M. A. Rodgers, V. Holzmayer, A. Vallari [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. — 2019. — Vol. 26, № 1. — P. 30—37. — DOI: 10.1111/jvh.12996.

31. Prevalence and vertical transmission of human pegivirus among pregnant women infected with HIV / L. M. Santos, R. C. Lobato, M. F. M. Barral [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. — 2017. — Vol. 138, № 1. — P. 113—118. — DOI: 10.1002/ijgo.12175.

32. Perinatal transmission of hepatitis G virus (GB virus type C) and hepatitis C virus infections--a comparison / R. Wejstal, A. S. Manson, A. Widell [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 1999. — Vol. 28, № 4. — P. 816—821. — DOI: 10.1086/515187.

33. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products / L. M. Jarvis, F. Davidson, J. P. Hanley [et al.] // The Lancet. — 1996. — Vol. 348, № 9038. — P. 1352—1355. — DOI: 10.1016/s0140-6736(96)04041-x.

34. High prevalence of GBV-C/HGV among relatives of GBV-C/HGV-positive blood donors in blood recipients and in patients with aplastic anemia / C. Seifried, M. Weber, H. Bialleck [et al.] // Transfusion. — 2004. — Vol. 44, № 2. — P. 268—274. — DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.00646.x.

35. Fabrizi, F. Hepatitis G virus infection in chronic dialysis patients and kidney transplant recipients / F. Fabrizi, G. Lunghi, G. Bacchini // Nephrology Dialysis Transplantation. — 1997. — Vol. 12, № 8. — P. 1645—1651. — DOI: 10.1093/ndt/12.8.1645.

36. Prevalence and Clinical Impact of Human Pegivirus-1 Infection in HIV-1-Infected Individuals in Yunnan, China / Z. Miao, L. Gao, Y. Song [et al.] // Viruses. — 2017. — Vol. 9, № 2. — P. 28. — DOI: 10.3390/v9020028.

37. Frey, S. E. Evidence for probable sexual transmission of the hepatitis G virus / S. E. Frey, C. E. Musial, S. M. Homan // Clinical Infectious Diseases. — 2002. — Vol. 34, № 8. — P. 1033—1038. — DOI: 10.1086/339551.

38. Leyssen, P. Perspectives for the treatment of infections with flaviviridae / P. Leyssen, E. De Clercq, J. Neyts // Clinical Microbiology Reviews. — 2000. — Vol. 13, № 1. — P. 67—82. — DOI: 10.1128/CMR.13.1.67.

39. Detection of a novel human pegivirus HPgV-2 in healthy blood donors and recipients of multiple transfusions: implications for blood safety / N. Zhu, R. Xu, W. Tang [et al.] // Chinese Journal of Blood Transfusion. — 2018. — Vol. 38, № 7. — P. 842—849. — DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.07.12.

40. High prevalence and viremia of human pegivirus 2 in the HIV-infected population in Honghe Prefecture, Yunnan Province / T. Li, S. Tang, Y. Su [et al.] // Archives of Virology. — 2020. — Vol. 165, № 3. — P. 619—626. — DOI: 10.1007/s00705-019-04512-6.

41. Human Pegivirus-1 Detection and Genotyping in Brazilian Patients with Fulminant Hepatitis / A. S. da Silva, G. M. de Campos, A. C. R. da Silva [et al.] // Pathogens. — 2023. — Vol. 12, № 9. — P. 1122. — DOI: 10.3390/pathogens12091122.

42. Kanda, T. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction / T. Kanda, O. Yokosuka, T. Ehata // Hepatology. — 1997. — Vol. 25, № 5. — P. 1261—1265. — DOI: 10.1002/hep.510250534.

43. Tuddenham, R. Human pegivirus in brain tissue of a patient with encephalitis / R. Tuddenham, J.-S. Eden, T. Gilbey // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. — 2020. — Vol. 96, № 2. — P. 114898. — DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114898.

44. Human pegivirus-1 associated leukoencephalitis: clinical and molecular features / E. F. Balcom, M. A. L. Doan, W. G. Branton [et al.] // Annals of Neurology. — 2018. — Vol. 84, № 5. — P. 781—787. — DOI: 10.1002/ana.25354.

45. Human pegivirus in patients with encephalitis of unclear etiology, Poland / I. Bukowska-O ko, K. Perlejewski, A. Pawełczyk [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2018. — Vol. 24, № 10. — P. 1929—1933. — DOI: 10.3201/eid2410.171785.

46. Infection of glia by human pegivirus suppresses peroxisomal and antiviral signaling pathways / M. A. L. Doan, A. RoczkoSwsky, M. Smith [et al.] // Journal of Virology. — 2021. — Vol. 95, № 22. — P. e0107421. — DOI: 10.1128/JVI.01074-21.

47. GB virus C coinfections in West African Ebola patients / M. Lauck, A. L. Bailey, K. G. Andersen [et al.] // Journal of Virology. — 2015. — Vol. 89, № 4. — P. 2425—2429. — DOI: 10.1128/JVI.02821-14.

48. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis / W. Zhang, K. Chaloner, H. L. Tillmann [et al.] // HIV Medicine. — 2006. — Vol. 7, № 3. — P. 173—180. — DOI: 10.1111/j.1468-1293.2006.00366.x.

49. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fasmediated apoptosis in HIV-1 infected patients / M. Moenkemeyer, M. Stoll, H. L. Tillmann [et al.] // Journal of Medical Virology. — 2008. — Vol. 80, № 11. — P. 1933—1940. — DOI: 10.1002/jmv.21305.

50. GB virus C genotype determination in GB virus-C/HIV co-infected individuals / A. S. Muerhoff, H. L. Tillmann, M. P. Manns // Journal of Medical Virology. — 2003. — Vol. 70, № 4. — P. 631—638. — DOI: 10.1002/jmv.10438.

51. Reduced mother-tochild transmission of HIV associated with infant but not maternal GB virus C infection / W. B. Supapol, R. S. Remis, S. Chearskul [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 197, № 10. — P. 1369—1377. — DOI: 10.1086/587488.

52. Литвино,в В.В. HPgV-инфекция / В.В. Литвинов, Г.Г. Фрейнд, В.П. Коробов, А.Д. Шестакова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2021. — Т. 10, № 2 (37). — С. 30—37. — DOI: 10.29296/24999490-2021-06-03.

53. George, S. L. GB virus C replicates in primary T and B lymphocytes / S. L. George, D. Varmaz, J. T. Stapleton // The Journal of Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 193, No. 3. — P. 451—454. — DOI: 10.1086/499435.

References

1. Stapleton J.T., Foung S., Muerhoff A.S., et al. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus pegivirus within the family Flaviviridae. Journal of General Virology. 2011; 92(2): 233—246. DOI: 10.1099/vir.0.027490-0.

2. Smith D.B., Becher P., Bukh J., et al. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family. Journal of General Virology. 2016; 97(11): 2894—2907. DOI: 10.1099/jgv.0.000612.

3. Adams M.J., King A.M.Q., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013). Archives of Virology. 2013; 158(9): 2023—2030. DOI: 10.1007/s00705-013-1688-5.

4. Wang H., Wan Z., Xu R., et al. A Novel Human Pegivirus, HPgV-2 (HHpgV-1), Is Tightly Associated With Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV/Human Immunodeficiency Virus Type 1 Coinfection. Clinical Infectious Diseases. 2018; 66(1): 29—35. DOI: 10.1093/cid/cix748.

5. Stapleton J.T. GB virus type C/Hepatitis G virus. Seminars in Liver Disease. 2003; 23(2): 137—148. DOI: 10.1055/s-2003-39943.

6. Marano G., Franchini M., Farina B. The human pegivirus: a new name for an "ancient" virus. Acta Virologica. 2017; 61(4): 401—412. DOI: 10.4149/av_2017_04_401.

7. Quan P.-L., Firth C., Conte J.M., et al. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses. PNAS. 2013; 110(20): 8194—8199. DOI: 10.1073/pnas.1303037110.

8. Xiang J., Klinzman D., McLinden J., et al. Characterization of hepatitis G virus (GB-C Virus) particles: evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein. Journal of Virology. 1998; 72(4): 2738—2744. DOI: 10.1128/jvi.72.4.2738-2744.1998.

9. Chivero E.T., Bhattarai N., McLinden J.H., et al. Human Pegivirus (HPgV; formerly known as GBV-C) inhibits IL-12 dependent natural killer cell function. Virology. 2015; 485: 116—127. DOI: 10.1016/j.virol.2015.07.008.

10. Pessoa M.G., Terrault N.A., Detmer J., et al. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. Hepatology. 1998; 27(3): 877—879. DOI: 10.1002/hep.510270331.

11. Yang N., Dai R., Zhang X. Global prevalence of human pegivirus-1 in healthy volunteer blood donors: a systematic review and meta-analysis. Vox Sanguinis. 2020; 115(2): 107—119. DOI: 10.1111/vox.12868.

12. Reshetnyak V.I., Karlovich T.I., Ilchenko L.U. Hepatitis G virus. World Journal of Gastroenterology. 2008; 14(30): 4725—4734. DOI: 10.3748/wjg.14.4725.

13. Chivero E.T., Bhattarai N., Rydze R.T., et al. Human pegivirus RNA is found in multiple blood mononuclear cells in vivo and serumderived viral RNA-containing particles are infectious in vitro. Journal of General Virology. 2014; 95(6): 1307—1319. DOI: 10.1099/vir.0.063016-0.

14. Chen S., Wang H., Dzakah E.E., et al. The Second Human Pegivirus, a Non-Pathogenic RNA Virus with Low Prevalence and Minimal Genetic Diversity. Viruses. 2022; 14(9): 1844. DOI: 10.3390/v14091844.

15. Toyoda H., Takahashi I., Fukuda Y., Hayakawa T., Takamatsu J. Comparison of Characteristics Between Patients With GB Virus C/Hepatitis G Virus (GBV-C/HGV) RNA and Those With GBV-C/HGV E2-Antibody in Patients With Hemophilia. Journal of Medical Virology. 2000; 60(1): 34—38. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200001)60:1<34::aid-jmv6>3.0.co;2-k.

16. Stapleton J.T., Xiang J., McLinden J.H. A novel T cell evasion mechanism in persistent RNA virus infection. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. 2014; 125: 14—24.

17. Agnello V., Abel G., Elfahal M., et al. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. PNAS. 1999; 96(22): 12766—12771. DOI: 10.1073/pnas.96.22.12766.

18. W nschmann S., Muller H.M., Stipp C.S., et al. In Vitro Interaction between Hepatitis C Virus (HCV) Envelope Glycoprotein E2 and Serum Lipoproteins (LPs) Results in Enhanced Cellular Binding of Both HCV E2 and LPs. The Journal of Infectious Diseases. 2006; 194(8): 1058—1067. DOI: 10.1086/507647.

19. Lanteri M.C., Vahidnia F., Tan S., et al. Downregulation of Cytokines and Chemokines by GB Virus C After Transmission Via Blood Transfusion in HIV-Positive Blood Recipients. The Journal of Infectious Diseases. 2015; 211(10): 1585—1596. DOI: 10.1093/infdis/jiu660.

20. Fama A., Larson M.C., Link B.K., et al. Human Pegivirus Infection and Lymphoma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2020; 71(5): 1221—1228. DOI: 10.1093/cid/ciz940.

21. Bhattarai N., Stapleton J.T. GB virus C: the good boy virus? Trends in Microbiology. 2012; 20(3): 124—130. DOI: 10.1016/j.tim.2012.01.004.

22. Podymova S.D. Parenteral'nye ostrye virusnye gepatity: sovremennaya diagnostika, profilaktika i lechenie. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2012; 6: 3—10. (In Russian).

23. Samadi M., Salimi V., Haghshenas M.R., et al. Clinical and molecular aspects of human pegiviruses in the interaction host and infectious agent. Virology Journal. 2022; 19(1): 41. DOI: 10.1186/s12985-022-01769-3.

24. Taklual W., Tang S., Yue W. Effect of human pegivirus route of transmission on the genetic distribution of the virus: an institution based cross-sectional study. Virology Journal. 2019; 16(1): 51. DOI: 10.1186/s12985-019-1161-5.

25. Zimmerman J., Blackard J.T. Human pegivirus type 1 infection in Asia—a review of the literature. Reviews in Medical Virology. 2022; 32(1): e2257. DOI: 10.1002/rmv.2257. Available at: https://doi.org/10.1002/rmv.2257 (Accessed 07.06.2024).

26. Singh S., Blackard J.T. Human pegivirus (HPgV) infection in sub-Saharan Africa-a call for a renewed research agenda. Reviews in Medical Virology. 2017; 27(6): e1951. DOI: 10.1002/rmv.1951.

27. Slavov S.N., Silveira R.M., Hespanhol M.R., et al. Human pegivirus-1 (HPgV-1) RNA prevalence and genotypes in volunteer blood donors from the Brazilian Amazon. Transfusion Clinique et Biologique. 2019; 26(4): 234—239. DOI: 10.1016/j.tracli.2019.06.005.

28. Alex D., Steve R.J., Ramalingam V.V., et al. Prevalence and potential impact of human pegivirus-1 on HIV-1 disease progression among Indian PLHIV. Journal of Infection in Developing Countries. 2024; 18(7): 1108—1117. DOI: 10.3855/jidc.19397.

29. Nguyen T.A., Nguyen T.T.H., Nhu L.N.T., et al. Detection and Characterization of Human Pegivirus 2, Vietnam. Emerging Infectious Diseases. 2018; 24(11): 2063—2067. DOI: 10.3201/eid2411.180668.

30. Rodgers M.A., Holzmayer V., Vallari A., et al. Hepatitis C virus surveillance and identification of human pegivirus 2 in a large Cameroonian cohort. Journal of Viral Hepatitis. 2019; 26(1): 30—37. DOI: 10.1111/jvh.12996.

31. Santos L.M., Lobato R.C., Barral M.F.M., et al. Prevalence and vertical transmission of human pegivirus among pregnant women infected with HIV. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2017; 138(1): 113—118. DOI: 10.1002/ijgo.12175.

32. Wejstal R., Manson A.S., Widell A., et al. Perinatal transmission of hepatitis G virus (GB virus type C) and hepatitis C virus infections--a comparison. Clinical Infectious Diseases. 1999; 28(4): 816—821. DOI: 10.1086/515187.

33. Jarvis L.M., Davidson F., Hanley J.P., et al. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. The Lancet. 1996; 348(9038): 1352—1355. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)04041-x.

34. Seifried C., Weber M., Bialleck H., et al. High prevalence of GBV-C/HGV among relatives of GBV-C/HGV-positive blood donors in blood recipients and in patients with aplastic anemia. Transfusion. 2004; 44(2): 268—274. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.00646.x.

35. Fabrizi F., Lunghi G., Bacchini G. Hepatitis G virus infection in chronic dialysis patients and kidney transplant recipients. Nephrology Dialysis Transplantation. 1997; 12(8): 1645—1651. DOI: 10.1093/ndt/12.8.1645.

36. Miao Z., Gao L., Song Y., et al. Prevalence and Clinical Impact of Human Pegivirus-1 Infection in HIV-1-Infected Individuals in Yunnan, China. Viruses. 2017; 9(2): 28. DOI: 10.3390/v9020028.

37. Frey S.E., Musial C.E., Homan S.M. Evidence for probable sexual transmission of the hepatitis G virus. Clinical Infectious Diseases. 2002; 34(8): 1033—1038. DOI: 10.1086/339551.

38. Leyssen P., De Clercq E., Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with flaviviridae. Clinical Microbiology Reviews. 2000; 13(1): 67—82. DOI: 10.1128/CMR.13.1.67.

39. Zhu N., Xu R., Tang W., et al. Detection of a novel human pegivirus HPgV-2 in healthy blood donors and recipients of multiple transfusions: implications for blood safety. Chinese Journal of Blood Transfusion. 2018; 38(7): 842—849. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.07.12.

40. Li T., Tang S., Su Y., et al. High prevalence and viremia of human pegivirus 2 in the HIV-infected population in Honghe Prefecture, Yunnan Province. Archives of Virology. 2020; 165(3): 619—626. DOI: 10.1007/s00705-019-04512-6.

41. da Silva A.S., de Campos G.M., da Silva A.C.R., et al. Human Pegivirus-1 Detection and Genotyping in Brazilian Patients with Fulminant Hepatitis. Pathogens. 2023; 12(9): 1122. DOI: 10.3390/pathogens12091122.

42. Kanda T., Yokosuka O., Ehata T. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction. Hepatology. 1997; 25(5): 1261—1265. DOI: 10.1002/hep.510250534.

43. Tuddenham R., Eden J.-S., Gilbey T. Human pegivirus in brain tissue of a patient with encephalitis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2020; 96(2): 114898. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114898.

44. Balcom E.F., Doan M.A.L., Branton W.G., et al. Human pegivirus-1 associated leukoencephalitis: clinical and molecular features. Annals of Neurology. 2018; 84(5): 781—787. DOI: 10.1002/ana.25354.

45. Bukowska-Ośko I., Perlejewski K., Pawełczyk A., et al. Human pegivirus in patients with encephalitis of unclear etiology, Poland. Emerging Infectious Diseases. 2018; 24(10): 1929—1933. DOI: 10.3201/eid2410.171785.

46. Doan M.A.L., RoczkoSwsky A., Smith M., et al. Infection of glia by human pegivirus suppresses peroxisomal and antiviral signaling pathways. Journal of Virology. 2021; 95(22): e0107421. DOI: 10.1128/JVI.01074-21.

47. Lauck M., Bailey A.L., Andersen K.G., et al. GB virus C coinfections in West African Ebola patients. Journal of Virology. 2015; 89(4): 2425—2429. DOI: 10.1128/JVI.02821-14.

48. Zhang W., Chaloner K., Tillmann H.L., et al. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. HIV Medicine. 2006; 7(3): 173—180. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2006.00366.x.

49. Moenkemeyer M., Stoll M., Tillmann H.L., et al. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fasmediated apoptosis in HIV-1 infected patients. Journal of Medical Virology. 2008; 80(11): 1933—1940. DOI: 10.1002/jmv.21305.

50. Muerhoff A.S., Tillmann H.L., Manns M.P. GB virus C genotype determination in GB virus-C/HIV co-infected individuals. Journal of Medical Virology. 2003; 70(4): 631—638. DOI: 10.1002/jmv.10438.

51. Supapol W.B., Remis R.S., Chearskul S., et al. Reduced mother-tochild transmission of HIV associated with infant but not maternal GB virus C infection. The Journal of Infectious Diseases. 2008; 197(10): 1369–1377. DOI: 10.1086/587488.

52. Litvinov V.V., Freind G.G., Korobov V.P., Shestakova A.D. HPgV-infektsiya. Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2021; 10(2(37)): 30–37 (In Russian, abstr. in English). DOI: 10.29296/24999490-2021-06-03.

53. George S.L., Varmaz D., Stapleton J.T. GB virus C replicates in primary T and B lymphocytes. The Journal of Infectious Diseases. 2006; 193(3): 451–454. DOI: 10.1086/499435.

Авторский коллектив:

Пименов Данила Андреевич — аспирант первого года кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-910-120-60-81, e-mail: Danila2Pimenov@gmail.com

Нечаева Дарья Михайловна — студентка 6 курса медико-профилактического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-953-552-74-59, e-mail: dasha2999.net@gmail.com

Соболевская Оксана Львовна — профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-910-396-91-37, e-mail: sol5584@yandex.ru

Краснов Виктор Валентинович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-910-142-95-56, e-mail: Dr.krasnov@mail.ru

Левина Елена Алексеевна — студентка 6 курса медико-профилактического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-910-108-80-32, e-mail: levinaelenaaa@yandex.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-24-32

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

А.Э. Евдокимова[1], Х.С. Хаертынов[1], В.А. Анохин[1], И.С. Рагинов[1,2]

[1]Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия
[2]Казанский федеральный университет (Институт фундаментальной медицины), Казань, Россия

Immune dysregulation in coronavirus infection COVID-19

A.E. Evdokimova[1], Kh.S. Khaertynov[1], V.A. Anokhin[1], I.S. Raginov[1,2]
[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia
[2]Kazan Federal University (Institute of Fundamental Medicine and Biology), Kazan, Russia

Резюме

Иммунная дисрегуляция является одной из ключевых причин развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19. Иммунный ответ при COVID-19 характеризуется активацией клеток врожденного иммунитета с ростом в крови провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов-1,-6, -8, нейтрофилов, С-реактивного белка и ферритина. С синдромом «цитокинового шторма» ассоциируется дисфункция различных органов у пациентов с COVID-19, в том числе развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

Другим клинически значимым проявлением дисрегуляции иммунного ответа при COVID-19 является лимфопения, один из ключевых предикторов развития тяжелых форм заболевания и неблагоприятного исхода. Одной из основных причин лимфопении у пациентов с COVID-19 является активация апоптоза лимфоцитов. Клиническое значение апоптоза лимфоцитов при тяжелых формах COVID-19 ассоциируется с риском формирования иммуносупрессии и развития вторичных инфекционных заболеваний. Развитие иммуносупрессии при тяжелых формах COVID-19 подтверждается результатами патоморфологических исследований, демонстрирующих снижение количетсва лимфоцитов в лимфоидной ткани. Еще одна значимая причина лимфопении — миграция лимфоцитов из крови в легкие. Постмортальные исследования легких пациентов, умерших от COVID-19, демонстрируют признаки лимфоцитарной инфильтрации. Еще одной причиной лимфопении может быть нарушение лимфопоэза вследствие вирус-индуцированного поражения предшественников лимфоцитов в костном мозге и тимусе. У пациентов с COVID-19 наблюдается значительное снижение образования Т-клеток тимуса. Снижение функции тимуса может усугубить лимфопению у пациентов с COVID-19 в острой фазе и увеличить время, необходимое для восстановления количества циркулирующих Т-клеток.

Ключевые слова: *коронавирусная инфекция COVID-19, иммунная дисрегуляция, лимфопения.*

Abstract

Immune dysregulation is one of the main causes of severe coronavirus infection COVID-19. The immune response in COVID-19 is characterized by the activation of innate immune cells and elevated levels of pro-inflammatory cytokines in the blood (tumor necrosis factor alpha, interleukins-1, -6, -8), neutrophils, C-reactive protein and ferritin. Organ dysfunction, including acute respiratory distress syndrome, is associated with cytokine storm. Another important sign of immune dysregulation is lymphopenia, one of the key predictor of the development of severe COVID-19 and poor outcome. One of the main causes of lymphopenia in patients with severe COVID-19 is apoptosis of lymphocytes. The increased proinflammatory cytokines play a critical role in the induction of lymphocytes apoptosis and lymphopenia. The clinical role of lymphocytes apoptosis in COVID-19 is associated with the immunosupression and the opportunistic and secondary infectious diseases. The immunosupression in severe COVID-19 is confirmed by the results of morphological studies demonstrating the depletion of lymphocytes in lymphoid tissue. Next important cause of lymphopenia is lymphocyte sequestration in the lungs. Postmortem studies of the lungs of patients died from COVID-19 show the lymphocytic infiltration. Additionally, lymphopenia may result from impaired lymphopoiesis due to virus-induced damage to lymphocyte precursors in the bone marrow and thymus. In COVID-19 patients, there is a significant reduction in the production of T-cells in the thymus. The decreased thymic function may exacerbate lymphopenia in patients during the acute phase of COVID-19 and prolong the time required for the recovery of circulating T-cell counts.

Key words: *coronavirus infection COVID-19, immune dysregulation, lymphopenia.*

Введение

Мы все были свидетелями и участниками той глобальной драмы, которая развернулась 5 лет назад. За годы пандемии COVID-19 в мире заболело более 6,5 млрд человек и более 6 млн погибло [1]. Как известно, основными причинами летальных исходов стали острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и тромбозы легочных сосудов [2]. Ключевыми факторами риска развития тяжелых форм и неблагоприятного исхода были: возраст старше 60 лет, тяжелые коморбидные процессы (сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания легких и почек), высокая вирусная нагрузка, дисрегуляция иммунного ответа [3]. С точки зрения инфекционного процесса, взаимодействие возбудителя и иммунной системы имеет решающее значение в формировании тяжести заболевания. Среди различных штаммов SARS-CoV-2 самыми вирулентными и наиболее часто индуцировавшими тяжелые формы заболевания за весь период пандемии COVID-19 были следующие варианты коронавируса: альфа (линия B.1.1.7), бета (линия B.1.351), гамма (линия P.1) и дельта (линия B.1.617.2) [4]. Показатель летальности варьировал при различных штаммах вируса: для альфа-варианта он составил 2,62%, для бета- — 4,19%, а для гамма-, дельта- и омикрон-вариантов: 3,6%, 2,01% и 0,7% соответственно [5].

Как известно, вирус SARS-CoV-2 тропен к клеткам, экспрессирующим на своей поверхности рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) [6]. При этом самая высокая экспрессия АПФ2 на поверхности клеток назального эпителия и бронхов [6]. В легких экспрессия рецептора представлена преимущественно на поверхности альвеолоцитов 2-го типа [6]. Как считается, по этой причине клиническая картина COVID-19 в период пандемии характеризовалась преобладанием легких и среднетяжелых форм заболевания [7]. Развитие тяжелых форм у взрослых ассоциировалось с наличием вышеуказанной коморбидной патологии [3]. Не исключено, что такая ситуация была связана в большей мере с характером иммунного ответа на возбудителя, чем с действием SARS-CoV-2.

Иммунный ответ при инфекционном заболевании, как известно, направлен на элиминацию возбудителя, локализацию инфекционного процесса с минимизацией повреждения органа [8]. Однако чрезмерная, избыточная воспалительная реакция может стать причиной значимого повреждения органов и их дисфункции [8].

Как уже было отмечено, тяжелые формы COVID-19, по мнению ряда авторов, сопровождаются дисрегуляцией иммунного ответа с развитием системной воспалительной реакции, проявляющейся мощной активацией клеток врожденного иммунитета и ростом в крови провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина [9—11]. Согласно современным представлениям о патофизиологии COVID-19, так называемый «цитокиновый шторм» — ведущий механизм прогрессирования заболевания и неблагоприятного исхода [10]. В период пандемии COVID-19 определение в крови уровня СРБ и интерлейкина-6 (ИЛ-6) широко использовалось в клинической практике для оценки тяжести и прогноза заболевания [12]. Феномен «цитокинового шторма» лежит в основе дисфункции различных органов, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [10]. Блокирование «цитокинового шторма» стало одним из ключевых направлений терапии тяжелых форм COVID-19. Антицитокиновые препараты вошли в Национальные рекомендации России, Китая, Греции, Израиля, Ирландии, Испании, Италии, Турции, Швейцарии, Японии и других стран [7, 13]. Использование Тоцилизумаба (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1) в сочетании с системными кортикостероидами улучшило прогноз болезни [13].

Одним из часто регистрируемых гематологических изменений при COVID-19 был нейтрофилез. В исследовании Wang X. et al. показано, что повышенный уровень нейтрофилов прямо коррелирует с массивностью поражения легких, а потому он может служить надежным прогностическим показателем [14]. В исследовании Karawajczyk M. et al. было показано, что тяжелые формы COVID-19 сопровождаются активацией самих нейтрофилов, проявляющейся повышенной экспрессией на них мембрано-связанного рецептора CD64 [15]. Результатом такой реакции становится формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [16]. Роль НВЛ при инфекционных заболеваниях ассоциируется, прежде всего, с участием в элиминации внеклеточных микроорганизмов [17]. С другой стороны, НВЛ могут индуцировать повреждение эндотелия сосудов и процесс тромбообразования [18]. Было установлено, что повышенный уровень НВЛ у пациентов с COVID-19 отмечается как в периферической крови, так и в легочной ткани [19, 20]. Zuo Y. et al. было показано, что уровень свободной ДНК (одного из ключевых компонентов НВЛ) в крови у пациентов с COVID-19 коррелирует с абсолютным числом нейтрофилов периферической крови, СРБ, маркером тромбоза D-димером и маркером клеточной гибели лактатдегидрогеназой (ЛДГ) [16]. Циркуляция в крови НВЛ в боль-

ших количествах становится причиной окклюзии мелких сосудов легких, сердца и почек [21, 22]. Была установлена связь формирования НВЛ при COVID-19 с развитием ОРДС [23]. Таким образом, клиническое значение нейтрофилеза и образования НВЛ при COVID-19 в отсутствие бактериальных осложнений состоит в участии нейтрофилов в инициации повреждении эндотелия сосудов и тромбообразовании в системе малого круга [23].

Другим клинически значимым признаком дисрегуляции иммунного ответа при COVID-19 является лимфопения. Лимфоциты, как известно, играют ключевую роль в формировании адаптивного иммунного ответа и элиминации зараженных вирусом клеток [24]. Лимфопения, как показала статистика, развивается в среднем у 63% пациентов с COVID-19 [25], в том числе в 44,6% случаях легкого варианта течения и в 72—82,1% тяжелых форм [26]. Самые низкие значения лимфоцитов в крови у больных с COVID-19 регистрируются на 7-е сутки заболевания [4]. В исследовании, проведенном Scalia G. et al., было показано, что лимфопения при COVID-19 имеет транзиторный характер: уже через неделю после госпитализации значения циркулирующих в крови лимфоцитов у пациентов как с легкими, так и с тяжелыми формами заболевания повышались до нормы [27]. Исключение составили только пациенты, у которых наступил летальный исход. Было установлено, что выраженность лимфопении прямо коррелировала с тяжестью и прогрессированием заболевания [28]. Известно, что лимфопения является одним из ключевых предикторов неблагоприятного исхода при тяжелых формах инфекционных заболеваний [29]. В исследовании Lee J. et al. было показано, что количество лимфоцитов в крови менее $0{,}5\times10^9$/л регистрировалось исключительно среди умерших пациентов с COVID-19, в то время как отсутствие лимфопении отмечалось у больных с легким и среднетяжелым течением заболевания [30]. «Цитокиновый шторм», полиорганная недостаточность и лимфопения — признаки, характерные для тяжелых форм COVID-19, ранее они уже были описаны при сепсисе [31]. У пациентов, умерших от сепсиса, снижение числа Т-лимфоцитов (в частности, субпопуляций CD4+ и CD8+ лимфоцитов) и В-клеток обнаруживается также в селезенке, лимфоузлах и тимусе [31]. Аналогичные сепсису нарушения в иммунной системе отмечаются и при COVID-19 [32].

Исследование субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с COVID-19 выявило значительное снижение CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также В-клеток [33]. В мета-анализе, проведенном Yan V. et al. было показано, что уровни CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ лимфоцитов в крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были значимо ниже, чем при легком течении заболевания [34]. В исследовании Diao B. et al. установлено, что значения Т-лимфоцитов периферической крови менее 800 клеток/мкл, CD4+ и CD8+ лимфоцитов менее 400 и 300 клеток/мкл соответственно ассоциировались с неблагоприятным прогнозом [35]. Следует отметить, что среди умерших снижение количества Т- и В-лимфоцитов зарегистрировали не только в крови, но и в лимфоидных органах — лимфатических узлах и в селезенке [36], что, по-видимому, отражает развивающийся феномен иммуносупрессии. Было установлено, что у пациентов, умерших от COVID-19, в лимфоузлах средостения и в селезенке отсутствовали герминативные центры, что прямо указывало на несостоятельность гуморального иммунного ответа [37]. Снижение количества лимфоцитов в крови и лимфоидных органах, как известно, ассоциируется с риском развития оппортунистических инфекций. Мета-анализ, проведенный итальянскими коллегами, показал, что наиболее частыми причинами вторичных инфекций при COVID-19 были вирус Эпштейна — Барр, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Hemophilus influenza* и *Aspergillus* spp. [38]. Таким образом, клиническое значение лимфопении при COVID-19, безусловно, очень большое.

Причины лимфопении при COVID-19

С чем же может быть связан этот феномен? Лимфопения может быть объяснена рядом причин: вирус-индуцированной гибелью лимфоцитов, избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, ингибированием лимфопоэза, миграцией лимфоцитов в органы дыхания, иммуносупрессией тяжелого стресса [39].

Предположение о вирус-индуцированной лимфопении при COVID-19 представляется наиболее вероятным, учитывая способность SARS-CoV-2 инфицировать самые разные клетки организма [6]. Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, как известно, происходит в результате взаимодействия S-протеина вируса с АПФ-2 [6]. Респираторный тракт и легкие являются основными мишенями для возбудителя, при этом наиболее высокая степень экспрессии АПФ-2 отмечается в клетках назального эпителия и бронхов, тогда как в легких она ограничена альвеолярными клетками 2-го типа [6]. Высокая экспрессия АПФ-2 отмечается также в эпителиальных клетках тонкого и толстого кишечника, почках, сердечной мышце, яичках [6]. В исследовании Ren X. et al. было показано, что РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в клетках иммунной системы — нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах (Т-, В- и NK-клетки) [40]. При этом экспрессия АПФ2 на лимфоцитах очень низкая [41]. Следовательно, рецепторы АПФ2 не

могут играть значимой роли для SARS-CoV-2 в инфицировании лимфоцитов и должен существовать альтернативный механизм проникновения вируса в клетки. Ещё в начале пандемии COVID-19 был установлен АПФ2-независимый путь инфицирования лимфоцитов, реализующийся через гликопротеин CD147, экспрессированный на различных клетках, в том числе на Т-лимфоцитах [42]. В исследовании Shen X.-R. et al. было показано, что для инфицирования лимфоцитов входной молекулой для SARS-CoV-2 может быть белок LFA-1 (от англ. *leukocyte function-associated antigen-1*), находящийся на поверхности, в том числе лимфоцитов [41]. Однако, несмотря на способность SARS-CoV-2 проникать в лимфоциты, доказательств репликации в них вируса нет.

Апоптоз и пироптоз

Было установлено, что COVID-19 сопровождается активацией апоптоза лимфоцитов [43, 44]. Однако отсутствие репликации SARS-CoV-2 в лимфоците ставит под вопрос развитие феномена вирус-индуцированного апоптоза при коронавирусной инфекции. Тем не менее, апоптоз может быть индуцирован не только и не столько вирусом, сколько системной воспалительной реакцией организма при этом заболевании [8]. Системная воспалительная реакция, или синдром системной воспалительной реакции (ССВО) с его типичными клиническими проявлениями в виде лихорадки, тахикардии, тахипноэ с гипервентиляцией и повышением в крови СРБ в полной мере регистрируется при COVID-19 и, по мнению ряда авторов, может рассматриваться как один из механизмов лимфопении [8]. Ещё в 2002 г. в эксперименте *in vitro* было показано, что ФНО-α может индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов человека [45], а ИЛ-1β и ИЛ-6 могут способствовать активации проапоптотического Fas-рецептора [46]. Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. установлена обратная корреляционная связь концентрации ИЛ-6 с абсолютным числом лимфоцитов в крови у пациентов COVID-19 [47]. Эти факты позволяют рассматривать «цитокиновый шторм» как одну из ключевых причин апоптоза лимфоцитов, приводящего в конечном итоге к лимфопении. В исследовании André S. et al. было установлено, что выраженность апоптоза Т-лимфоцитов (видимо, различного происхождения) при COVID-19 коррелировала с тяжестью заболевания [48]. В ранее проведенном нами исследовании было показано, что апоптоз лимфоцитов более 55% у пациентов с COVID-19 ассоциировался с риском летального исхода, что указывает на высокую прогностическую ценность данного показателя [44]. Как известно, активация апоптоза клеток может происходить как по внешнему пути — через экспрессию Fas-рецепторов плазматической мембраны, так и по внутреннему — в результате снижения мембранного потенциала митохондрий [49]. В исследовании Ren Y. et al. было показано, что апоптоз клеток при COVID-19, скорее всего, происходит по внешнему пути — в результате активации каспазы-8 белком ORF3a (от англ. *open reading frames*) SARS-CoV-2 [50].

Клиническое значение апоптоза лимфоцитов при COVID-19, с одной стороны, ассоциируется с элиминацией вируса (хотя и в меньшей степени), с другой — апоптоз-индуцированная лимфопения становится причиной формирования иммуносупрессии и прогрессирования заболевания [44]. Развитие иммуносупрессии при COVID-19 подтверждается результатами патоморфологических исследований, демонстрирующих истощение лимфоидной ткани [51].

В тканях умерших от COVID-19 пациентов выявляют не только биохимические признаки апоптоза клеток, но и пироптоза — формы клеточной гибели, сочетающей признаки апоптоза и воспаления [52]. Пироптоз — воспалительная форма запрограммированной гибели клеток, характеризующаяся газдермин-опосредованным образованием мембранных пор, отеком клеток, разрывом клеточной мембраны и высвобождением цитозольного содержимого во внеклеточное пространство [53]. Ключевыми биомаркерами пироптоза являются высокие уровни в крови газдермина D, ИЛ-1, ИЛ-8 и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [53].

Пироптозу при COVID-19 подвергаются различные типы клеток, включая лейкоциты (моноциты, Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой), адипоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки [54]. SARS-CoV-2 индуцирует пироптоз в клетках посредством активации инфламмасомы NLRP3 (от англ. *nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor*) [53, 54]. Из иммунных клеток пироптозу, в основном, подвержены моноциты [53, 55]. В результате массивного пироптоза моноцитов развивается неконтролируемое воспаление [53, 55]. Несмотря на частое развитие лимфопении при тяжелых формах COVID-19, ни одна из субпопуляций лимфоцитов не продемонстрировала повышенного пироптоза [55]. Очевидно, что апоптоз лимфоцитов, а не пироптоз является основной причиной лимфопении у пациентов с COVID-19. Клиническое значение пироптоза моноцитов при COVID-19 состоит в том, что он препятствует образованию новых вирусных частиц и облегчает высвобождение провоспалительного содержимого, что способствует привлечению клеток иммунной системы [55]. С другой стороны, чрезмерный пироптоз моноцитов может индуцировать неконтролируемые иммунные реакции, сопровождающиеся повышенной секрецией провос-

палительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 [55], усиливая «цитокиновый шторм» [56] и приводя к развитию ОРДС и полиорганному поражению [53]. В исследовании Junqueira C. et al. было показано, что уровни ключевых биомаркеров пироптоза газдермина D, ИЛ-1, ИЛ-8 и ЛДГ в плазме крови коррелировали с тяжестью COVID-19 [55].

Миграция лимфоцитов. Лимфоцитарная инфильтрация ткани легких и почек

Другой значимой причиной лимфопении при COVID-19 является миграция лимфоцитов из крови в органы-мишени. Постмортальные исследования легких пациентов, умерших от COVID-19, демонстрируют признаки диффузного альвеолярного поражения и макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации [57]. В исследовании Poloni T.E. et al. было показано, что лимфоцитарные инфильтраты, в основном, выявляются в двух органах — легких и почках [57], причем в легких они были представлены преимущественно Т-лимфоцитами, в почках — Т- и В-лимфоцитами [57]. Миграция лейкоцитов в легкие обеспечивается хемокинами и цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18 [58, 59]. Хемокины, как известно, играют ключевую роль в привлечении лейкоцитов в очаг воспаления. Хорошо известный хемокин CXCL8 (ИЛ-8) обеспечивает хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления при бактериальных инфекциях [58]. В миграции лимфоцитов в легкие при COVID-19 могут быть задействованы несколько хемокинов: CCL2-5, CXCL9-11 [59]. Хемокины могут продуцироваться различными типами клеток — моноцитами, макрофагами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, фибробластами и др. [58]. Кроме того, в зону воспаления лимфоциты могут привлекать C3a и C5a компоненты системы комплемента [59]. Роль ИЛ-1 и ИЛ-18 в привлечении лимфоцитов в легкие ассоциируется, вероятно, с процессом пироптоза макрофагов в легких, сопровождаемого выбросом этих цитокинов в результате гибели клеток [55].

Нарушение лимфопоэза

С учетом развивающейся при тяжелом COVID-19 лимфопении и снижения числа лимфоцитов в периферических органах иммунной системы (лимфоузлах и селезенке) особый интерес представляет оценка функционального состояния ее центральных органов. Одним из маркеров созревания функционально активных Т- и В-клеток является определение содержания в периферической крови кольцевых молекул ДНК – Т-клеточных эксцизионных колец (TREC – T-cell receptor excision circles) и В-клеточных («каппа») эксцизионных колец (KREC – Kappa-deleting recombination excision circles) [60]. Рядом исследователей сообщается о снижении в крови у пациентов различных возрастных групп с тяжелой формой COVID-19 уровня молекул TREC/KREC [60, 61]. В исследовании Хаджиевой М.Б. и др. было показано снижение показателей TREC/KREC у пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с COVID-19, осложненной ОРДС [60]. В исследовании Савченко А.А. и др. установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом в острой стадии заболевания отмечалось нулевое содержание в крови ДНК TREC [61]. Результаты этих исследований демонстрируют, что низкие значения молекул TREC/KREC в крови у пациентов с COVID-19 являются предикторами тяжести заболевания и неблагоприятного прогноза. Сниженные уровни молекул TREC/KREC в крови у пациентов с COVID-19 могут быть обусловлены нарушениями лимфопоэза вследствие SARS-CoV-2-индуцированного поражения предшественников лимфоцитов в костном мозге или тимусе до инициации процессов антиген-независимой дифференцировки и формирования молекул TREC/KREC [60, 61]. В исследовании, опубликованном итальянскими авторами, было показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать клетки тимуса и приводить к нарушению ее функции [62]. Было установлено, что у пациентов с COVID-19 наблюдается значительное снижение образования Т-клеток тимуса, а тяжесть заболевания коррелирует со снижением функции тимуса [62].

Нарушение функции тимуса у пациентов с COVID-19 потенциально может иметь клинически значимые последствия. Снижение функции тимуса и, как следствие, уменьшение экспорта Т-клеток может усугубить лимфопению у пациентов с COVID-19 в острой фазе и увеличить время, необходимое для восстановления количества и функций, циркулирующих Т-клеток после выздоровления [62]. Замедленное восстановление функции тимуса может способствовать развитию вторичных инфекций, которые могут усугубить тяжесть заболевания, повысить риск прогрессирования болезни.

Заключение

Дисрегуляция иммунного ответа играет ключевую роль в развитии тяжелых форм COVID-19 и характеризуется, с одной стороны, активацией клеток врожденного иммунитета — моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, с другой — угнетением адаптивного иммунитета, проявляющегося лимфопенией. Развивающиеся в результате нейтрофилез и цитокиновый шторм являются основными причинами развития органной дисфункции при COVID-19, прежде всего ОРДС, а с лимфопенией ассоциируется риск развития вторичных инфекционных заболеваний.

Литература

1. The Johns Hopkins coronavirus resource center. [Internet]. Ongoing Johns Hopkins resources [cited 2025 Feb 10]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu.

2. Oboza P., Ogarek N., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P. The main causes of death in patients with COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023; 27: 2165-2172. URL: http://doi.org/10.26355/eurrev_202303_31589.

3. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID 19 Morbidity, Severity, and Mortality. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2023;64:90-107. URL: http://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5.

4. Полуэктова, В.Б. Возможность прогнозирования тяжести течения COVID-19 по клинико-лабораторным критериям с учётом штамма SARS-CoV-2: аналитический обзор / В.Б. Полуэктова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2024. — Т.29, №3. — С. 192—203. URL: https://doi.org/10.17816/EID629244.

5. Xia Q, Yang Y, Wang F, et al. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents // Int J Infect Dis. 2024;141:106950. URL: http://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.01.017.

6. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells // Nat Rev Mol Cell Biol. 2022 Jan;23(1):3-20. URL: http://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x.

7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ, версия 18 (26.10.2023), 250 с.

8. Hu Ch AA, Murphy I, Klimaj S, et al. SARS-CoV-2, inflammatory apoptosis, and cytokine storm syndrome. Open COVID Journal. 2021;1:22-31. http://doi.org/10.2174/2666958702101010022

9. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: When you come out of the storm, you won't be the same person who walked in. Front Immunol. 2020;11:2132. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132

10. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2255-2273. URL: http://doi.org/10.1056/NEJMra2026131.

11. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, et al. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620933508. URL: http://doi.org/10.1177/1753466620933508

12. Lavillegrand JR, Garnier M, Spaeth A, et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. Ann. Intensive Care. 2021;11:9. URL: http://doi.org/10.1186/s13613-020-00798-x.

13. Бобкова, С.С. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы / С.С. Бобкова [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. — 2021. — № 1. — С. 57—68. URL: http://doi.org/10.1186/s12879-021-05839-9.

14. Wang X, Che Q, Ji X, Meng X, et al. Correlation between lung infection severity and clinical laboratory indicators in patients with COVID-19: a cross-sectional study based on machine learning. BMC Infectious Diseases. 2021;21:192. URL: http://doi.org/10.1186/s12879-021-05839-9.

15. Karawajczyk M, Douhan Hakansson L, Lipcsey M, et al. High expression of neutrophil and monocyte CD64 with simultaneous lack of upregulation of adhesion receptors CD11b, CD162, CD15, CD65 on neutrophils in severe COVID-19. Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2021;8:1-13. URL: http://doi.org/10.1177/20499361211034065.

16. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020;5(11):e138999. URL: http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999.

17. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004; 303(5663): 1532-5. URL: http://doi.org/10.1126/science.1092385.

18. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. Front Immunol. 2022;13:838011. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011.

19. Janiuk K, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs formation in COVID-19. Cells. 2021;10(1):151. URL: http://doi.org/10.3390/cells10010151.

20. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima EA, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107233. URL: http://doi.org/

21. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2019 Feb;45(1):86-93. URL: http://doi.org/10.1055/s-0038-1677040.

22. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. Blood. 2014 May 1;123(18):2768-2776. URL: http://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646.

23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020 Jun;5(11):e138999. URL: http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999.

24. Rimmele T, Payen D, Cantaluppi V, et al. Immune cell phenotype and function in sepsis. Shock. 2016 Mar; 45(3):282-91. URL: http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000495.

25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb; 395(10223): 497-506. URL: http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30252-X.

26. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, et al. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with covid-19: possible mechanisms. Scand J Immunol. 2021;93:e12967. URL: http://doi.org/10.1111/sji.12967.

27. Scalia G, Raia M, Gelzo M, et al. Lymphocyte Population Changes at Two Time Points during the Acute Period of COVID-19 Infection. J. Clin. Med. 2022;11:4306. URL: http://doi.org/10.3390/jcm11154306.

28. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020;96:131—135. URL: http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017.

29. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. PLoS Med. 2018;15(11):e1002685. URL: http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002685.

30. Lee J, Park SS, Kim TY, et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. Cancers (Basel).2021;13(3):471. URL: http://doi.org/10.3390/cancers13030471.

31. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA. 2011;306(23):2594-605. URL: http://doi.org/10.1001/jama.2011.1829.

32. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. Int J Biol Sci. 2020;16(14):2479-2489. URL: http://doi.org/10.7150/ijbs.48400.

33. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J Infect Dis. 2020;221(11):1762-9. URL: http://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150.

34. Yan V, Chen D, Bigambo FM, et al. Differences of blood cells, lymphocyte subsets and cytokines in COVID-19 patients with different clinical stages: a network meta-analysis. BMC Infectious Diseases. 2021;21:156. URL: http://doi.org/10.1186/s12879-021-05847-9.

35. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front. Immunol. 2020;11:827. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827.

36. Xu X, Chang XN, Pan HX, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020;49(6):576-582. URL: http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.

37. Duan YQ, Xia MH, Ren L, et al. Deficiency of Tfh Cells and Germinal Center in Deceased COVID-19 Patients. Curr Med Sci. 2020;40(4):618-624. URL: http://doi.org/10.1007/s11596-020-2225-x.

38. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2022;14(3):e23687. URL: http://doi.org/10.7759/cureus.23687.

39. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, et al. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. Viruses. 2021; 13: 1876. URL: http://doi.org/10.3390/v13091876.

40. Ren X, Wen W, Fan X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. Cell. 2021; 184(7):1895-1913. URL: http://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.053.

41. Shen XR, Geng R, Li Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. Signal Transduct Target Ther. 2022;7:83. URL: http://doi.org/10.1038/s41392-022-00919-x.

42. Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):283. URL: http://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x.

43. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. J Med Virol. 2021;93(3):1589—1598. URL: http://doi.org/10.1002/jmv.26505.

44. Хаертынов, Х.С. Апоптоз лимфоцитов у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Х.С. Хаертынов [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2024. — Т. 105, № 6. — с. 926—935. URL: https://doi.org/10.17816/KMJ633257.

45. Gupta S. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in T cells from aged humans: A role of TNFR-I and downstream signaling molecules. Exp Gerontol. 2002;37(2—3):293-299. http://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00195-4.

46. Choi C, Park JY, Lee J, et al. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL6, TNF-alpha, or IFN-gamma. J Immunol. 1999;162:1889-1895.

47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe. 2020;27:992-1000. URL: http://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009.

48. André S, Picard M, Cezar R, et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. Cell Death Differ. 2022;29(8):1486- 1499. URL: http://doi.org/10.1038/s41418-022.

49. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007;35(4):495-516. http://doi.org/10.1080/01926230701320337.

50. Ren Y, Shu T, Wu D, et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. Cell Mol Immunol. 2020;17:881—883. URL: http://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9.

51. Xiang Q, Feng Z, Diao B, et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. Front. Immunol. 2021;12:661052. http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661052.

52. Tong X, Ping H, Gong X, et al. Pyroptosis in the lung and spleen of patients died from COVID-19. European Journal of Inflammation. 2022;20:1-12. URL: http://doi.org/10.1177/1721727X221140661.

53. Wang M, Chang W, Zhang L. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. Int J Biol Sci. 2022;18(15):5827-5848. doi: 10.7150/ijbs.77561. URL: http://doi.org/10.7150/ijbs.77561.

54. Tang Y, Zhang P, Liu Q, et al. Pyroptotic Patterns in Blood Leukocytes Predict Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients. Front. Immunol. 2022;13:888661. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888661.

55. Junqueira C, Crespo A, Ranjbar S, et al. FcgammaR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. Nature. 2022;606:576-84. URL: http://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4.

56. Zhang J, Wu H, Yao X, et al. Pyroptotic macrophages stimulate the SARS-CoV-2-associated cytokine storm. Cellular & molecular immunology. 2021; 18: 1305-1307. URL: http://doi.org/

57. Poloni TE, Moretti M, Medici V, et al. COVID-19 Pathology in the Lung, Kidney, Heart and Brain: The Different Roles of T-Cells, Macrophages, and Microthrombosis. Cells. 2022;11(19):3124. http://doi.org/10.3390/cells11193124.

58. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya B. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. J Interferon Cytokine Res. 2009;29(6):313-326. URL: http://doi.org/10.1089/jir.2008.0027.

59. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology. Current perspectives. Pulmonology. 2021; 27(5): 423-437. URL: http://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.

60. Khadzhieva MB, Kalinina EV, Larin SS, et al. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients. Diagnostics. 2021; 11: 1486. URL: http://doi.org/10.3390/diagnostics11081486.

61. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. Viruses. 2022; 14: 646. URL: https://doi.org/10.3390/v14030646

62. Rosichini M, Bordoni V, Silvestris DF, et al. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151(4): 911-921. URL: http://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.022.

References

1. The Johns Hopkins coronavirus resource center. [Internet]. Ongoing Johns Hopkins resources [cited 2025 Feb 10]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu.

2. Oboza P., Ogarek N., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P. The main causes of death in patients with COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023; 27: 2165-2172. URL: http://doi.org/10.26355/eurrev_202303_31589.

3. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID 19 Morbidity, Severity, and Mortality. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2023;64:90-107. URL: http://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5.

4. Poluektova V. B. Possibility of predicting the severity of the course of COVID-19 by clinical and laboratory criteria taking into account the SARS-CoV-2 strain: an analytical review.

Epidemiology and Infectious Diseases. 2024; 29(3): 192—203 (in Russian). URL: https://doi.org/10.17816/EID629244.

5. Xia Q, Yang Y, Wang F, et al. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents // Int J Infect Dis. 2024;141:106950. URL: http://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.01.017.

6. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells // Nat Rev Mol Cell Biol. 2022 Jan;23(1):3-20. URL: http://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x.

7. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 18 (26.10.2023), 250 p (in Russian).

8. Hu Ch AA, Murphy I, Klimaj S, et al. SARS-CoV-2, inflammatory apoptosis, and cytokine storm syndrome. Open COVID Journal. 2021;1:22-31. http://doi.org/10.2174/26669587021010 10022

9. Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine storm in COVID-19: When you come out of the storm, you won't be the same person who walked in. Front Immunol. 2020;11:2132. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02132

10. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2255-2273. URL: http://doi.org/10.1056/NEJMra2026131.

11. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, et al. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620933508. URL: http://doi.org/10.1177/1753466620933508

12. Lavillegrand JR, Garnier M, Spaeth A, et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. Ann. Intensive Care. 2021;11:9. URL: http://doi.org/10.1186/s13613-020-00798-x.

13. Bobkova S. S. Critical analysis of the concept of 'cytokine storm' in patients with a new coronavirus infection COVID-19. Literature review. Intensive Care Journal named after A.I. Saltanov. 2021;1:57-68 (in Russian). URL: http://doi.org/10.1186/s12879-021-05839-9.

15. Karawajczyk M, Douhan Hakansson L, Lipcsey M, et al. High expression of neutrophil and monocyte CD64 with simultaneous lack of upregulation of adhesion receptors CD11b, CD162, CD15, CD65 on neutrophils in severe COVID-19. Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2021;8:1-13. URL: http://doi.org/10.1177/20499361211034065.

16. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020;5(11):e138999. URL: http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999.

17. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004; 303(5663): 1532-5. URL: http://doi.org/10.1126/science.1092385.

18. Zhu Y, Chen X, Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. Front Immunol. 2022;13:838011. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011.

19. Janiuk K, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs formation in COVID-19. Cells. 2021;10(1):151. URL: http://doi.org/10.3390/cells10010151.

20. Cavalcante-Silva LHA, Carvalho DCM, Lima EA, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. Int Immunopharmacol. 2021 Jan;90:107233. URL: http://doi.org/

21. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2019 Feb;45(1):86-93. URL: http://doi.org/10.1055/s-0038-1677040.

22. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. Blood. 2014 May 1;123(18):2768-2776. URL: http://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646.

23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020 Jun;5(11):e138999. URL: http://doi.org/10.1172/jci.insight.138999.

24. Rimmele T, Payen D, Cantaluppi V, et al. Immune cell phenotype and function in sepsis. Shock. 2016 Mar; 45(3):282-91. URL: http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000495.

25. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb; 395(10223): 497-506. URL: http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30252-X.

26. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, et al. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with covid-19: possible mechanisms. Scand J Immunol. 2021;93:e12967. URL: http://doi.org/10.1111/sji.12967.

27. Scalia G, Raia M, Gelzo M, et al. Lymphocyte Population Changes at Two Time Points during the Acute Period of COVID-19 Infection. J. Clin. Med. 2022;11:4306. URL: http://doi.org/10.3390/jcm11154306.

28. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020;96:131—135. URL: http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017.

29. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. PLoS Med. 2018;15(11):e1002685. URL: http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002685.

30. Lee J, Park SS, Kim TY, et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. Cancers (Basel).2021;13(3):471. URL: http://doi.org/10.3390/cancers13030471.

31. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA. 2011;306(23):2594-605. URL: http://doi.org/10.1001/jama.2011.1829.

32. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. Int J Biol Sci. 2020;16(14):2479-2489. URL: http://doi.org/10.7150/ijbs.48400.

33. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. J Infect Dis. 2020;221(11):1762-9. URL: http://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150.

34. Yan V, Chen D, Bigambo FM, et al. Differences of blood cells, lymphocyte subsets and cytokines in COVID-19 patients with different clinical stages: a network meta-analysis. BMC Infectious Diseases. 2021;21:156. URL: http://doi.org/10.1186/s12879-021-05847-9.

35. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front. Immunol. 2020;11:827. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827.

36. Xu X, Chang XN, Pan HX, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020;49(6):576-582. URL: http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.

37. Duan YQ, Xia MH, Ren L, et al. Deficiency of Tfh Cells and Germinal Center in Deceased COVID-19 Patients. Curr Med Sci. 2020;40(4):618-624. URL: http://doi.org/10.1007/s11596-020-2225-x.

38. Kurra N, Woodard PI, Gandrakota N, et al. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Anal-

ysis. Cureus. 2022;14(3):e23687. URL: http://doi.org/10.7759/cureus.23687.

39. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, et al. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond. Viruses. 2021; 13: 1876. URL: http://doi.org/10.3390/v13091876.

40. Ren X, Wen W, Fan X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas. Cell. 2021; 184(7):1895-1913. URL: http://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.053.

41. Shen XR, Geng R, Li Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. Signal Transduct Target Ther. 2022;7:83. URL: http://doi.org/10.1038/s41392-022-00919-x.

42. Wang K, Chen W, Zhang Z, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):283. URL: http://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x.

43. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. J Med Virol. 2021;93(3):1589—1598. URL: http://doi.org/10.1002/jmv.26505.

44. Khaertynov H.S. Apoptosis of lymphocytes in patients with coronavirus infection COVID-19. Kazan Medical Journal. 2024; 105(6):926—935 (in Russian). URL: https://doi.org/10.17816/KMJ633257.

45. Gupta S. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in T cells from aged humans: A role of TNFR-I and downstream signaling molecules. Exp Gerontol. 2002;37(2—3):293-299. http://doi.org/10.1016/s0531-5565(01)00195-4.

46. Choi C, Park JY, Lee J, et al. Fas ligand and Fas are expressed constitutively in human astrocytes and the expression increases with IL-1, IL6, TNF-alpha, or IFN-gamma. J Immunol. 1999;162:1889-1895.

47. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe. 2020;27:992-1000. URL: http://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009.

48. André S, Picard M, Cezar R, et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. Cell Death Differ. 2022;29(8):1486- 1499. URL: http://doi.org/10.1038/s41418-022.

49. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007;35(4):495-516. http://doi.org/10.1080/01926230701320337.

50. Ren Y, Shu T, Wu D, et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. Cell Mol Immunol. 2020;17:881—883. URL: http://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9.

51. Xiang Q, Feng Z, Diao B, et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs. Front. Immunol. 2021;12:661052. http://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661052.

52. Tong X, Ping H, Gong X, et al. Pyroptosis in the lung and spleen of patients died from COVID-19. European Journal of Inflammation. 2022;20:1-12. URL: http://doi.org/10.1177/1721727X221140661.

53. Wang M, Chang W, Zhang L. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. Int J Biol Sci. 2022;18(15):5827-5848. doi: 10.7150/ijbs.77561. URL: http://doi.org/10.7150/ijbs.77561.

54. Tang Y, Zhang P, Liu Q, et al. Pyroptotic Patterns in Blood Leukocytes Predict Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients. Front. Immunol. 2022;13:888661. URL: http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888661.

55. Junqueira C, Crespo A, Ranjbar S, et al. FcgammaR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. Nature. 2022;606:576-84. URL: http://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4.

56. Zhang J, Wu H, Yao X, et al. Pyroptotic macrophages stimulate the SARS-CoV-2-associated cytokine storm. Cellular & molecular immunology. 2021; 18: 1305-1307. URL: http://doi.org/

57. Poloni TE, Moretti M, Medici V, et al. COVID-19 Pathology in the Lung, Kidney, Heart and Brain: The Different Roles of T-Cells, Macrophages, and Microthrombosis. Cells. 2022;11(19):3124. http://doi.org/10.3390/cells11193124.

58. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya B. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. J Interferon Cytokine Res. 2009;29(6):313-326. URL: http://doi.org/10.1089/jir.2008.0027.

59. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology. Current perspectives. Pulmonology. 2021; 27(5): 423-437. URL: http://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008.

60. Khadzhieva MB, Kalinina EV, Larin SS, et al. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients. Diagnostics. 2021; 11: 1486. URL: http://doi.org/10.3390/diagnostics11081486.

61. Savchenko AA, Tikhonova E, Kudryavtsev I, et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease. Viruses. 2022; 14: 646. URL: https://doi.org/10.3390/v14030646

62. Rosichini M, Bordoni V, Silvestris DF, et al. SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151(4): 911-921. URL: http://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.022.

Авторский коллектив:

Евдокимова Арина Эдуардовна — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета; тел. +7-987-275-79-39, e-mail: tilai.ar@yandex.ru

Хаертынов Халит Саубанович — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-903-342-96-27, e-mail: khalit65@yandex.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-306-33-70, e-mail: anokhin56@mail.ru

Рагинов Иван Сергеевич — доцент кафедры общей патологии Казанского государственного медицинского университета; профессор кафедры профилактической медицины Казанского федерального университета (Институт фундаментальной медицины и биологии), д.м.н.; тел.: +7-904-769-74-76, e-mail: raginovi@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-33-40

БЕШЕНСТВО: ИНФЕКЦИОННЫЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.В. Агейкин, В.Л. Мельников, Т.В. Ромашова, И.В. Володина
Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Rabies: infectious and neurological aspects

A.V. Ageykin, V.L. Mel`nikov, T.V. Romashova, I.V. Volodina
Penza State University, Penza, Russia

Резюме

Эпидемиологическая ситуация по бешенству в мире остается весьма сложной. Проблема заболевания бешенством не утрачивает своей актуальности в силу тяжести протекания и летальности. Бешенство является зоонозом, а широта круга восприимчивых видов, включающих всех теплокровных позвоночных и птиц, требует внимания как ветеринарных врачей, так и специалистов по инфекционным болезням. Основной путь заражения человека — через укусы или контаминацию поврежденных кожных покровов слюной инфицированных животных. Классический вариант заболевания включает последовательно сменяющие стадии продромального развития, возбуждения и паралитической фазы. Возрастающую роль приобретают заболевания, вызываемые новыми, не известными ранее лиссавирусами, переносчиками которых являются летучие мыши. Современные иммунотерапевтические методы борьбы с инфекцией сконцентрированы на ранней, досимптомной стадии заболевания и нацелены на периферическую нейтрализацию вируса для предотвращения инфицирования центральной нервной системы и дальнейшего развития патологии. В данной работе авторы систематизируют современные данные об эпидемиологии, распространенности, патогенезе, клинических особенностях и подходах к диагностике и терапии бешенства.

Ключевые слова: *зооноз, бешенство, гидрофобия, рабическая инфекция, диагностика бешенства, симптомы бешенства, пред- и постэкспозиционная вакцинация, антирабическая вакцина.*

Abstract

The epidemiological situation of rabies in the world remains very difficult. The problem of rabies does not lose its relevance due to the severity of the course and the lethality of the consequences. Rabies is a zoonosis, that is, an infection transmitted from diseased animals (both wild and domestic) to humans, accompanied by the development of encephalitis. The breadth of the range of susceptible species, which includes all warm-blooded vertebrates and birds, requires the attention of both veterinarians and infectious disease specialists. The main route of human infection is through bites or contamination of damaged skin with the saliva of infected animals. The classic variant of the disease includes successive stages of prodromal development, arousal and paralytic phase. Diseases caused by new, previously unknown lissaviruses carried by bats are becoming increasingly important. Modern immunotherapeutic methods of infection control are focused on the early, asymptomatic stage of the disease and are aimed at peripheral neutralization of the virus to prevent infection of the central nervous system and further development of pathology. In this work, the authors systematize modern data on the epidemiology, prevalence, pathogenesis, clinical features and approaches to the diagnosis and therapy of rabies.

Key words: *zoonosis, rabies, hydrophobia, rabies infection, rabies diagnostics, rabies symptoms, pre- and post-exposure vaccination, rabies vaccine.*

Введение

Бешенство (*лат.* rabies, *устар.* — гидрофобия) представляет собой заболевание вирусной этиологии, которое возникает в результате передачи вируса со слюной зараженного животного и сопровождается прогрессирующим и фатальным воспалением головного и спинного мозга, вызывая дегенеративные изменения в нейронах. Протекает с признаками энцефаломиелита и неизбежно приводит к смерти из-за паралича мышц, отвечающих за дыхание и глотание [1].

Исходя из оценок Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация в мире по бешенству достаточно сложна. Более чем в 150 странах, особенно Африкано-Азиатского региона, бешенство остается серьезной проблемой общественного здравоохранения [2]. В Российской Федерации в 2023 г. зарегистрировано 1082 случая бешенства у животных, при этом средний показатель за 2019—2023 гг. — 1189,0±125 случаев, в то время как за 2010—2022 гг. средний показатель составил 2442,2±312 случаев, что свидетельствует о снижении практически в 2 раза, то есть наблюдается положительная динамика [3]. Количество людей, погибших от бешенства в 2023 г., фиксируется на уровне 4,2±1,2 случаев, в то время как в 2010—2022 гг. — летальность в среднем составляла 5,9±1,2 случая в год [3]. Вме-

сте с тем, эпизоотический процесс на территории Российской Федерации имеет неконтролируемый характер, обусловленный меняющейся численностью популяции диких животных как распространителей вируса бешенства и вовлечением домашних животных. По данным Роспотребнадзора, в России фиксируется около 400 тыс. обращений по поводу укусов ежегодно, 250—300 тыс. человек из них требуется специфическое антирабическое лечение [4]. Среди источников заражения людей в Российской Федерации выделяют собак (39%), лисиц (18%), кошек (14%), енотовидных собак (14%), волков (4%), песцов (4%), хорьков (4%), а также случаи, когда источник не известен (3%) [5].

Цель исследования — провести анализ литературы, обобщить и систематизировать современные данные эпидемиологии, распространенности, патогенезе, клинических особенностях и подходах к диагностике и терапии бешенства.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ литературы по заявленной тематике в российских и зарубежных базах данных PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, РИНЦ/eLIBRARY; Cyberleninka за период с 2015 по 2024 г. Стратегия поиска базировалась на ключевых словах: бешенство, гидрофобия, диагностика, рабическая инфекция, пред- и постэкспозиционная вакцинация, антирабическая вакцина. Критериями включения были оригинальные исследования, систематические обзоры, мета-анализы и клинические рекомендации, посвященные инфекционным и неврологическим аспектам бешенства как зоонозного заболевания вирусной этиологии.

Общие свойства вируса и некоторые эпидемиологические особенности бешенства

Классический вирус бешенства является «типовым видом» рода *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae* [6]. Вирус имеет оболочку и одноцепочечный геном минус-РНК [6]. Все лиссавирусы условно дифференцированы на 4 филогенетические группы в зависимости от кросс-реактивности в реакции серонейтрализации, которая коррелирует с генетическим расстоянием между видами [7]. Дифференциация имеет важное прикладное значение для обоснования иммуногенности и протективности используемых для профилактики антирабических средств.

Вирус бешенства эндемичен и поддерживается в природных популяциях посредством межвидовой трансмиссии, преимущественно среди представителей отрядов *Carnivora* (включая диких и домашних собак, куньих и лисьих) и *Microchiroptera* (насекомоядные и гематофаги). Инфицирование человека представляет собой случайный эпизод, не влияющий на циркуляцию вируса в природных резервуарах [8]. На территории Российской Федерации в качестве основных биологических резервуаров классического возбудителя бешенства (*Rabies virus*) выступают популяции наземных животных, в частности, дикие хищники семейства псовых [9]. Кроме того, на территории России, ряда стран Малой и Средней Азии, Восточной Европы установлена циркуляция ещё 6 видов вирусов рода *Lyssavirus* с биологической резервацией в популяциях рукокрылых [10]. Все виды вирусов рода *Lyssavirus*, несмотря на известные экологические и генетические отличия, создают опасность для человека и животных.

Геном вируса бешенства кодирует 5 белков — нуклеопротеин (N), фосфопротеин (P), матричный белок (M), гликопротеин (G) и полимераза (L) [11]. Наиболее важным для функций вируса является комплекс белков LP, они взаимодействуют со многими другими белками для выполнения функций, необходимых вирусу для заражения клеток, репликации и выполнения других жизненно важных функций [12].

Инкубационный период бешенства в большинстве случаев составляет от 60 до 90 дней, но может варьироваться как в сторону увеличения, так и в сторону сокращения в зависимости от вирусных факторов, глубины и места проникновения его в организм. В литературе описан случай проявления симптомов бешенства, нашедших свое клиническое подтверждение через 5 лет после укуса собаки [13].

Особенности патогенеза и клинических проявлений бешенства

Попадая в организм, вирус бешенства первоначально размножается в тканях, не относящихся к нервной системе, в области проникновения [14]. Для начального (продромального) периода, длящегося в общем случае до 10 дней, характерны симптомы в виде повышения температуры, болевых ощущений и чувства покалывания (парестезия) и зуда в области воздействия. [15] Пострадавший испытывает усталость, раздражительность, беспокойство, чувство общего недомогания, возможны бессонница, потеря аппетита.

Затем вирус распространяется по нервным волокнам периферической нервной системы, достигая центральной нервной системы. Острый неврологический период длится от 2 до 10 дней. По мере развития болезни появляются серьезные симптомы, включая дезориентацию, галлюцинации, повышенное слюноотделение, судороги, паралич, бред и кому. На этой стадии заболевание практически всегда приводит к летальному исходу в течение нескольких часов или дней. Интенсивная поддерживающая терапия имеет паллиативный характер и

направлена на облегчение состояния пациента. Тем не менее, в специальной литературе описаны отдельные случаи выживания пострадавших. Так, известен случай 13-летнего мальчика из Индии, заболевшего после укуса собаки, что было подтверждено демонстрацией антигена бешенства из биопсии затылочной кожи и мазка с роговицы. Не получив активной вакцинации от бешенства, пострадавший лечился поддерживающей терапией в течение 4 месяцев и был выписан из больницы в стабильном состоянии с тяжелыми неврологическими последствиями [16]. Другой случай из Индии — мальчик 3,5 лет. Первоначальный диагноз острого энцефалита у ребенка был пересмотрен после обнаружения антител к вирусу бешенства в спинномозговой жидкости. Наряду с лечением, направленным на острый энцефалит, ему также вводили артесунат. Интенсивная поддерживающая терапия привела к значительному улучшению состояния. Хотя у ребенка остались серьезные неврологические последствия, такие как атрофия головного мозга и мозжечка, он выжил [17].

Вероятность заражения после укуса животного напрямую зависит от тяжести и места повреждения. Подавляющее большинство случаев заболеваний (80%) связаны с укусами в наиболее опасные области тела, особенно кистей и пальцев рук (60%). Критическим фактором является своевременное обращение за медицинской помощью: более 60% умерших от заражения не обращались за антирабической помощью, а 7% обратились слишком поздно [18].

Среди симптомов бешенства выделяют гидрофобию, характеризующуюся неутолимой жаждой при невозможности глотать и паникой при виде жидкости. Причиной данного явления служат сильные боли и мышечные спазмы в горле, из-за которых человеку, больному бешенством, трудно глотать [19]. Однако не всегда бешенство сопровождается гидрофобией, что может затруднять диагностику.

Аэрофобия характеризуется пароксизмальными эпизодами ощущения удушья, провоцируемыми воздушными потоками. Эти эпизоды, длящиеся несколько секунд, сопровождаются лицевыми спазмами, мидриазом, психомоторным возбуждением, паническим страхом и вокализацией (криками), а также ретрофлексией головы [19].

Бешенство проявляется в 2 основных клинических формах: типичной, с классическими признаками водобоязни и повышенной возбудимости, и паралитической. Форма заболевания детерминируется степенью первоначального воздействия. В классическом виде заболевания развивается последовательной сменой 3 этапов — продромального, этапа возбуждения и паралитического этапа [19].

Типичная форма (буйное бешенство) наиболее распространена, имеет выраженную физическую и неврологическую симптоматику, перемежающуюся с эпизодами ясности сознания и спокойствия. В фазе активного проявления бешенства у заболевшего проявляется повышенная раздражительность, он теряет ориентацию в пространстве и времени, становится чрезмерно возбужденным. Его поведение может казаться неадекватным, возможны галлюцинации и нарушения сна. Отличительным признаком является обильное слюнотечение, а попытки пить вызывают болезненные спазмы мышц глотки и гортани, что приводит к гидрофобии. Основная причина летальности: остановка сердца и дыхания. Агрессивное поведение является распространенным симптомом заражения бешенством. По мере развития вирус поражает центральную нервную систему, что приводит к изменениям в поведении и личности.

Паралитическая форма бешенства — «тихое бешенство» (при отсутствии продромальной и буйной стадии) наблюдается очень редко, в 20% случаев. Характеризуется постепенным ослаблением мышц (наблюдается онемение, парезы, начинающиеся в месте укуса или царапины), медленным прогрессированием параличей. В связи с поражением волосяных мешочков отмечается пилоэрекция («гусиная кожа»). В паралитической стадии данной формы бешенства спутанность сознания и боязнь воды уменьшаются, но вместо этого у больного прогрессируют парезы, начинающиеся с нижних конечностей и постепенно распространяющиеся вверх, приводя к полному параличу всех 4 конечностей (тетраплегии). Смерть наступает обычно из-за дыхательной недостаточности, при нарастании бульбарных параличей, параличей Ландри, в виде синдрома Гийена — Барре (острой полирадикулоневропатии с коротким течением).

С укусами летучих мышей ассоциируется атипичная форма бешенства, сопровождающаяся проявлениями как буйной, так и паралитической форм заболевания. Различия в симптомах и тяжести часто могут затруднить распознавание случая как бешенства [20]. Особенно сложно распознать паралитическую форму бешенства по клиническим признакам. Поэтому, если человек умирает от острого энцефаломиелита неясной причины в течение 10—15 дней от начала болезни, необходимо провести посмертное исследование образцов тканей на наличие вируса бешенства.

У детей бешенство протекает несколько иначе. Инкубационный период может быть короче, а классические приступы водобоязни и возбуждения могут отсутствовать. Вместо этого заболевание может проявляться в виде депрессии, сонливости, параличей, коллапса и приводить к летальному исходу уже через 1 сут после появления первых симптомов.

Диагностика бешенства

Диагностика бешенства во всем мире основывается на комплексном подходе, учитывающем эпидемиологическую обстановку, особенности распространения болезни среди животных, клинические признаки, результаты вскрытия и лабораторные исследования. Диагностика бешенства основывается на четких критериях:

— эпидемиологический критерий: наличие в анамнезе укуса или ослюнения млекопитающим, особенно диким или хищным.

— клинический критерий: острый, быстро прогрессирующий энцефаломиелит, приводящий к смерти в течение короткого времени (до 10 дней) после появления симптомов, с характерными признаками водо- и светобоязни [21].

— лабораторные критерии: обнаружение вируса бешенства или его компонентов (антигенов, РНК) в различных образцах (головной мозг, кожа, слюна, моча, спинномозговая жидкость) или выявление специфических антител в спинномозговой жидкости или крови (с нарастанием титра) [22]. Лабораторная диагностика играет важную роль в дифференциальной диагностике и исключении других заболеваний ЦНС при подозрении на бешенство.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2018), стандартизованы и рекомендованы к использованию иммунохимические, молекулярно-биологические и вирусологические методы, включая биопробу на мышах или культивирование вируса в клетках [23].

В рамках дифференциальной диагностики бешенство отграничивают от отравления атропином, столбняка, лиссофобии, дифференциация производится в зависимости от инкубационного периода и клинических проявлений при наличии эпидемиологического критерия.

Редкие случаи выздоровления людей актуализируют проблему прижизненной диагностики. Перспективным направлением считают обнаружение фрагментов РНК вируса бешенства путем обратно-транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) и ее полугнездовых вариантов, а также ПЦР в реальном времени [24]. Антитела к вирусу бешенства в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотке крови у больных людей обычно удается обнаружить с конца 1-й недели болезни. При отсутствии летального исхода в ранние сроки в дальнейшем отмечается интенсивное накопление антител, что удается проследить при исследовании парных проб в динамике [16].

Подходы к лечению

Специфического и эффективного лечения бешенства нет. Своевременная постконтактная вакцинация современными антирабическими препаратами сразу после укуса — единственный способ предотвратить развитие этой смертельной инфекции, даже если вирус попал в организм. Кроме того, при наличии раны или повреждения кожи, контактировавшего со слюной животного, необходимо незамедлительно провести обильное промывание пораженного участка проточной водой с использованием мыла или иного дезинфицирующего средства. Впоследствии рекомендуется обработать рану антисептическим раствором, содержащим 40—70% спирта, либо йодом. Данные меры направлены на снижение вирусной нагрузки в месте повреждения и предваряют специализированную медицинскую помощь антирабического характера.

Для предконтактной профилактики лицам из группы риска (ветеринары, дрессировщики, спелеологи, лица, работающие с вирусом бешенства, путешественники в эндемичные по бешенству регионы и др.) целесообразна профилактическая вакцинация до потенциального заражения.

Современные методы профилактики бешенства базируются на принципе, разработанном Луи Пастером, который впервые успешно применил его в 1885 г., спасая человека от неминуемой смерти после укуса бешеной собаки. Несмотря на прогресс в антирабической помощи и улучшение вакцин, случаи бешенства у людей все еще встречаются. Причинами развития болезни и летального исхода часто становятся:

— отказ от вакцинации;

— позднее обращение за медицинской помощью;

— прерывание курса лечения [25];

— ошибки в назначении вакцинации;

— несоблюдение инструкций по применению препаратов [26].

Критическим фактором является недостаточная информированность населения об опасности бешенства и важности полного курса вакцинации, что может приводить к фатальным последствиям.

Для защиты населения от бешенства в России используются инактивированные вакцины, полученные путем культивирования и очистки. Эти вакцины производятся как в России (на основе штамма «Внуково-32»), так и за рубежом (например, в Индии компанией Sovereign Pharma Pvt. Ltd. с использованием штамма Flury LEP) [27]. Опыт применения этих вакцин демонстрирует их высокую эффективность как для профилактики, так и для экстренной вакцинации после возможного заражения. Существующие антирабические вакцины обеспечивают защиту от лиссавирусов, относящихся к первой филогенетической группе. Однако они неэффективны против других групп лиссавирусов, что создает риск заражения для людей, контактирующих с летучими мышами, которые могут быть носителями этих вирусов [28]. Хотя

риск заражения лиссавирусами от летучих мышей в настоящее время не считается критическим, существует необходимость в разработке новых вакцин, способных обеспечить более широкий спектр защиты от различных типов лиссавирусов [29]. Кроме того, ряд авторов обращают внимание на возможные отдаленные неврологические осложнения антирабических прививок, что требует дальнейшего изучения данного вопроса и поиска методов изготовления вакцины, не дающей нейропаралитических осложнений [30], в том числе с привлечением разнообразных методов генной инженерии и молекулярной биологии.

Многие страны стремятся к ликвидации бешенства путем вакцинации как людей, так и домашних собак, укусы которых превалируют среди потенциальных источников заражения человека. Успешная реализация данной стратегии требует тесного сотрудничества и взаимодействия между секторами здравоохранения и животноводства/ветеринарии [31]. Для достижения цели предотвращения, контроля и ликвидации бешенства, передаваемого собаками, необходимо внедрение программ массовой вакцинации и стерилизации собак, обеспечение доступности профилактики после укуса, развитие лабораторной диагностики и подготовка соответствующих специалистов, повышение осведомленности населения и постоянный мониторинг заболеваемости [32].

Экспериментальный курс лечения острой инфекции бешенства у человека — Милуокский протокол — разработан доктором Родни Уиллоуби после успешного лечения подростка из Висконсина Джины Гис. Основная идея протокола заключается в том, чтобы погрузить пациента в медикаментозную кому, одновременно проводя противовирусное лечение и поддерживающую терапию, направленную на облегчение симптомов (например, противосудорожные средства, искусственная вентиляция легких и др.). Актуальная версия протокола, известная как «Милуокский протокол VI» (2018 г.), содержит общие указания по его применению [33]. По состоянию на 2020 г. имеется около 70 случаев применения экспериментальных протоколов лечения бешенства [34], но его научное обоснование слабо, в медицинском сообществе нет полной уверенности в эффективности данного протокола и целесообразности его применения. Данный протокол требует пересмотра, а для этого требуется более глубокий анализ патогенетических процессов, лежащих в основе заболевания, увеличение объема исследований на моделях животных и разработка принципиально новых методов лечения.

Заключение

Несмотря на прогресс в разработке новых лекарств и улучшении постэкспозиционной профилактики, бешенство остается серьезной угрозой для здоровья населения во многих странах. Решение одних проблем порождает новые вызовы. Глобальная инициатива ВОЗ «Объединенные против бешенства» постулирует полное искоренение смертности от бешенства к 2030 г. Ее реализация возможна при комплексном подходе, ключевым элементом является массовая вакцинация собак, дополненная программами контроля популяции и регулирования численности бездомных животных.

Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации схем и методов экстренной вакцинопрофилактики. Доступные антирабические вакцины обладают протективным эффектом против лиссавирусов первой филогенетической группы, но не защищают от представителей других филогенетических групп, поэтому остаются актуальными вопросы дальнейшего изучения выделяемых изолятов вируса бешенства и разработки новых вакцинных препаратов. Важно получить надежные данные об эффективности внутрикожного введения вакцины в уменьшенных дозах, особенно в сочетании с антирабическим иммуноглобулином. Также требуется определить оптимальные схемы и дозы вакцинации при повторных укусах, чтобы гарантировать надежный и длительный иммунитет. Крайне важна активная санитарно-просветительская работа, направленная на повышение осведомленности населения об опасности бешенства.

В России основными направлениями борьбы и профилактики бешенства являются:

— совершенствование эпидемиологического и эпизоотологического надзора на основе оценки рисков;

— повышение качества и эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий за счет непрерывного обучения специалистов и информирования населения;

— улучшение противоэпизоотических мероприятий путем внедрения современных методов диагностики и вакцинации животных, включая домашних питомцев.

— поиск новых решений для регулирования численности популяций животных в природных очагах.

Только системный и последовательный подход к решению этих задач позволит снизить риск заражения населения и в конечном итоге предотвратить случаи бешенства.

Литература

1. Абрамова Е.Г., Никифоров А.К., Мовсесянц А.А., Жулидов И.М. Бешенство и антирабические иммунобиологические препараты: от прививки Пастера к современным биотехнологиям // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2019. — № 5. — С. 83—94.

2. ВОЗ. Информационный бюллетень. Бешенство. 2025. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rabies Дата обращения: 7.04.2025.

3. Полещук Е.М., Савкина Е.С., Сидоров Г.Н. Особенности эпидемической и эпизоотической ситуации по бешенству в Российской Федерации в 2023 г. в сравнении с многолетними данными // *Проблемы особо опасных инфекций.* — 2025. — № 1. — С. 65—73. doi: 10.21055/0370-1069-2025-1-65-73

4. Роспотребнадзор напоминает о профилактике бешенства. 2023. [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: https://rospn.gov.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=24044 *Дата обращения*: 7.04.2025.

5. Щербинин С.В., Вадопалас Т.В., Коренной Ф.И., Блохина К.А., Караулов А.К. Оценка эффективности противоэпизоотических мероприятий против бешенства, осуществляемых в Российской Федерации // *Ветеринария сегодня.* — 2020. —№ 3. — С. 162—169. doi: 10.29326/2304-196X-2020-3-34-162-169

6. Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2017. — № 22(6). — С. 295—305. doi: 10.17816/EID40998

7. Макаров В.В., Барсуков О.Ю., Барсуков Ю.И., Лохмачёва С.В. Лиссавирусы (краткий обзор литературы) // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. — 2023. — № 4(60) — С. 38—42. doi: 10.24412/2074-5036-2023-4-38-42

8. Ульмасова С.И., Маматкулов И.Х., Шомансурова Ш.Ш. Проблема бешенства в современном мире (исторический обзор) // МедиАль. — 2018. — № 1. — С. 20—23.

9. Зайкова О.Н., Лосич М.А., Русакова Е.В., Верховский О.А., Шабейкин А.А., Гребенникова Т.В. Динамика и тенденции заболеваемости бешенством в Российской Федерации и некоторых сопредельных регионах Евразии в 2013—2021 годы // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2023. — № 22(1). — С. 4—12. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-4-12

10. Ботвинкин А.Д. Вирусы и летучие мыши: междисциплинарные проблемы // Вопросы вирусологии. — 2021. — № 66(4). — С. 259-268. doi: 10.36233/0507-4088-79

11. Fodor E. Insight into the multifunctional RNA synthesis machine of rabies virus . Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117(8): 3895-3897. doi: 10.1073/pnas.2000120117

12. Nakagawa K., Kobayashi Y., Ito N., Suzuki Y., Okada K., Makino M., Goto H., Takahashi T., Sugiyama M. Molecular Function Analysis of Rabies Virus RNA Polymerase L Protein by Using an L Gene-Deficient Virus. J Virol 2017; 91(20): e00826-17. doi: 10.1128/JVI.00826-17

13. Amoako Y.A., El-Duah P., Sylverken A.A., Owusu M., Yeboah R., Gorman R., Adade T., Bonney J., Tasiame W., Nyarko-Jectey K., Binger T., Corman V.M., Drosten C., Phillips R.O. Rabies is still a fatal but neglected disease: a case report. J Med Case Rep 2021; 15(1): 575. doi: 10.1186/s13256-021-03164-y

14. Fooks A.R., Cliquet F., Finke S., Freuling C., Hemachudha T., Mani R.S., M ller T., Nadin-Davis S., Picard-Meyer E., Wilde H., Banyard A.C. Rabies. Nat Rev Dis Primers 2017; 3:17091. doi: 10.1038/nrdp.2017.91

15. Jackson A.C. Rabies: a medical perspective. Rev Sci Tech 2018; 37(2): 569-580. doi: 10.20506/rst.37.2.2825

16. Manoj S., Mukherjee A., Johri S., Kumar K.V. Recovery from rabies, a universally fatal disease. Mil Med Res 2016; 3:21. doi: 10.1186/s40779-016-0089-y

17. Ullas P.T., Balachandran C., Pathak N., Manikrao Y.P., Rathod S., Pavitrakar D.V., Bondre V.P., Abraham P. Case Report: Survival from Clinical Rabies in a Young Child from Maharashtra, India, 2022. Am J Trop Med Hyg. 2023; 109: 1157—1160. doi: 10.4269/ajtmh.22-0683

18. Шабейкин А.А., Ладный В.И., Симонова Е.Г., Левина К.Ю., Сабурова С.А., Раичич С.Р. Современная ситуация и основные направления борьбы и профилактики бешенства в Российской Федерации // Лечащий врач. — 2019. — № 6. — С. 74—76.

19. Wilson P.J., Rohde R.E., Oertli E.H., Willoughby R.E. Rabies: Clinical Considerations and Exposure Evaluations. Elsevier, 2019. 160 с.

20. Torres-Perez M.E., Reyes-Cortes I.B., Romero-Ramos E.M., Reyna-Osorio D.A., Serrano-Murillo M., Martinez-Manjarrez J.A., Kuri-Alvarez A., Arriaga-Ponce J.V., Sierra-Diaz E. Rabies, the cause of fatal encephalitis. Salud Publica Mex. 2023; 65(1,ene-feb):93-98. doi: 10.21149/13899

21. Репина И.Б., Феклисова Л.В., Скляр Л.Ф., Ушакова А.Ю., Россошанская Н.В., Соловьева Н.П. Бешенство: обзор литературы и случай из практики // Медицинский оппонент. 2023. — № 3 (23). — С. 73—80.

22. Ashwini M.A., Pattanaik A., Mani R.S. Recent updates on laboratory diagnosis of rabies. Indian J Med Re. 2024; 159(1): 48-61. doi: 10.4103/ijmr.ijmr_131_23

23. Борисевич С.В., Писцов М.Н., Рубцов В.В., Кутаев Д.А., Суровяткин А.В., Бережной А.М., Петров А.А., Казанцев А.В., Зверев А.Ю., Маношкин А.В., Кротков В.Т., Сахаров Р.В., Чухраля О.В., Хмуренко С.Н., Савенко С.В., Поярков А.Ю. Лабораторная диагностика бешенства. Современное состояние и направление развития // Проблемы особо опасных инфекций. — 2021. — № 2. — С. 6—15. doi: 10.21055/0370-1069-2021-2-6-15

24. Метлин А.Е., Ботвинкин А.Д., Елаков А.Л., Груздев К.Н. Случаи выздоровления людей от бешенства и прижизненная диагностика лиссавирусных энцефалитов // Вопросы вирусологии. — 2019. — № 64(1). — С. 42—48. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48

25. Shi T., Dunham E.F., Nyland J.E. Rabies Vaccination Compliance and Reasons for Incompletion. West J Emerg Med 2020; 21(4): 918-923. doi: 10.5811/westjem.2020.3.45893

26. Мовсесянц А.А., Олефир Ю.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики бешенства // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2019. — № 19(1). — С. 10—16. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16

27. Елаков А.Л. Антирабические вакцины, применяемые в Российской Федерации, и перспективы их совершенствования // Вопросы вирусологии. — 2022. — № 67(2). — С. 107—114. doi: 10.36233/0507-4088-102

28. Полещук Е.М., Тагакова Д.Н., Сидоров Г.Н., Орлова Т.С., Гордейко Н.С., Кайсаров А.Ж. Случаи летальной лиссавирусной инфекции у людей после контактов с рукокрылыми на Дальнем Востоке России в 2019-2021 гг. // Вопросы вирусологии. — 2023. — № 68(1). — С. 45—58. doi: 10.36233/0507-4088-156

29. Shipley R., Wright E., Selden D., Wu G., Aegerter J., Fooks A.R., Banyard A.C. Bats and Viruses: Emergence of Novel Lyssaviruses and Association of Bats with Viral Zoonoses in the EU. Trop Med Infect Dis. 2019; 4(1) :31. doi: 10.3390/tropicalmed4010031

30. Алиева Р.А. Вопросы клиники бешенства и неврологических осложнений при применении антирабических прививок // Science and Education. — 2024. — № 5(9). — С. 98—104.

31. Chen Q., Liu Q., Gong C., Yin W., Mu D., Li Y., Ding S., Liu Y., Yang H., Zhou S., Chen S., Tao Z., Zhang Y., Tang X. Strategies to inTerrupt RAbies Transmission for the Elimination Goal by 2030 In China (STRATEGIC): a modelling study. BMC Med 2023; 21(1): 100. doi: 10.1186/s12916-023-02821-x

32. Subedi D., Chandran D., Subedi S., Acharya K.P. Ecological and Socioeconomic Factors in the Occurrence of Rabies: A Forgotten Scenario. Infect Dis Rep 2022; 14(6): 979-986. doi: 10.3390/idr14060097

33. Junior D.S.T., Marques M.S.V., de Oliveira, R.C. Adapted Milwaukee protocol for rabies treatment in a Brazilian indigenous child: case report. Virol J 2024; 21: 265. doi: 10.1186/s12985-024-02536-2

34. Старков Ф.И., Шалин В.В., Миронов В.С., Миронов А.В. Милуокский протокол — от идеи до реализации // Медицинский вестник Юга России. — 2023. — № 14(3). — С. 59—65. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65

References

1. Abramova E.G., Nikiforov A.K., Movsesyancz A.A., Zhulidov I.M. Rabies and rabies immunobiological drugs: from Pasteur vaccination to modern biotechnologies. Zhurnal mikrobiologii, e`pidemiologii i immunobiologii (Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology). 2019, 5: 83-94 (In Russian)

2. WHO. Information bulletin. Rabies. 2025. [Electronic resource]. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rabies Accessed: 7.04.2025.

3. Poleshhuk E.M., Savkina E.S., Sidorov G.N. Features of the epidemic and epizootic rabies situation in the Russian Federation in 2023 in comparison with long-term data. Problemy` osobo opasny`x infekcij (Problems of especially dangerous infections). 2025; (1): 65-73. doi: 10.21055/0370-1069-2025-1-65-73 (In Russian)

4. Rospotrebnadzor recalls the prevention of rabies. 2023. [Electronic resource]. Available at: https://rospn.gov.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=24044 Accessed: 7.04.2025.

5. Shherbinin S.V., Vadopalas T.V., Korennoj F.I., Bloxina K.A., Karaulov A.K. Evaluation of the effectiveness of antiepizootic measures against rabies implemented in the Russian Federation. Veterinariya segodnya (Veterinary medicine today). 2020; (3):162-169. doi: 10.29326/2304-196X-2020-3-34-162-169 (In Russian)

6. Nikiforov V.V., Avdeeva M.G. Rabies. Current issues. E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni (Epidemiology and infectious diseases). 2017; 22(6): 295-305. doi: 10.17816/EID40998 (In Russian)

7. Makarov V.V., Barsukov O.Yu., Barsukov Yu.I., Loxmachyova S.V. Lissaviruses (a brief literature review). Aktual`ny`e voprosy` veterinarnoj biologii (Current issues of veterinary biology). 2023; 4(60): 38-42. doi: 10.24412/2074-5036-2023-4-38-42 (In Russian)

8. Ul`masova S.I., Mamatkulov I.X., Shomansurova Sh.Sh. The problem of rabies in the modern world (historical review). MediAl`(Medial). 2018; 1: 20-23 (In Russian)

9. Zajkova O.N., Losich M.A., Rusakova E.V., Verxovskij O.A., Shabejkin A.A., Grebennikova T.V. Dynamics and trends of rabies incidence in the Russian Federation and some adjacent regions of Eurasia in 2013-2021. E`pidemiologiya i Vakcinoprofilaktika (Epidemiology and Vaccine Prevention). 2023; 22(1): 4-12. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-1-4-12 (In Russian)

10. Botvinkin A.D. Viruses and bats: interdisciplinary issues. Voprosy` virusologii (Virology issues). 2021; 66(4): 259-268. doi: 10.36233/0507-4088-79 (In Russian)

11. Fodor E. Insight into the multifunctional RNA synthesis machine of rabies virus. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117(8): 3895-3897. doi: 10.1073/pnas.2000120117

12. Nakagawa K., Kobayashi Y., Ito N., Suzuki Y., Okada K., Makino M., Goto H., Takahashi T., Sugiyama M. Molecular Function Analysis of Rabies Virus RNA Polymerase L Protein by Using an L Gene-Deficient Virus. J Virol. 2017; 91(20): e00826-17. doi: 10.1128/JVI.00826-17

13. Amoako Y.A., El-Duah P., Sylverken A.A., Owusu M., Yeboah R., Gorman R., Adade T., Bonney J., Tasiame W., Nyarko-Jectey K., Binger T., Corman V.M., Drosten C., Phillips R.O. Rabies is still a fatal but neglected disease: a case report. J Med Case Rep. 2021; 15(1): 575. doi: 10.1186/s13256-021-03164-y

14. Fooks A.R., Cliquet F., Finke S., Freuling C., Hemachudha T., Mani R.S., M ller T., Nadin-Davis S., Picard-Meyer E., Wilde H., Banyard A.C. Rabies. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17091. doi: 10.1038/nrdp.2017.91

15. Jackson A.C. Rabies: a medical perspective. Rev Sci Tech. 2018; 37(2): 569-580. doi: 10.20506/rst.37.2.2825

16. Manoj S., Mukherjee A., Johri S., Kumar K.V. Recovery from rabies, a universally fatal disease. Mil Med Res. 2016; 3:21. doi: 10.1186/s40779-016-0089-y

17. Ullas P.T., Balachandran C., Pathak N., Manikrao Y.P., Rathod S., Pavitrakar D.V., Bondre V.P., Abraham P. Case Report: Survival from Clinical Rabies in a Young Child from Maharashtra, India, 2022. Am J Trop Med Hyg. 2023; 109: 1157—1160. doi: 10.4269/ajtmh.22-0683

18. Shabejkin A.A., Ladny`j V.I., Simonova E.G., Levina K.Yu., Saburova S.A., Raichich S.R. The current situation and the main directions of rabies control and prevention in the Russian Federation. Lechashhij vrach (The attending physician). 2019; 6: 74-76 (In Russian)

19. Wilson P.J., Rohde R.E., Oertli E.H., Willoughby R.E. Rabies: Clinical Considerations and Exposure Evaluations. Elsevier, 2019. 160 c.

20. Torres-Perez M.E., Reyes-Cortes I.B., Romero-Ramos E.M., Reyna-Osorio D.A., Serrano-Murillo M., Martinez-Manjarrez J.A., Kuri-Alvarez A., Arriaga-Ponce J.V., Sierra-Diaz E. Rabies, the cause of fatal encephalitis. Salud Publica Mex. 2023; 65(1,ene-feb):93-98. doi: 10.21149/13899

21. Repina I.B., Feklisova L.V., Sklyar L.F., Ushakova A.Yu., Rossoshanskaya N.V., Solov`eva N.P. Rabies: a literature review and a case study. Medicinskij opponent (The medical opponent). 2023; 3 (23): 73-80 (In Russian)

22. Ashwini M.A., Pattanaik A., Mani R.S. Recent updates on laboratory diagnosis of rabies. Indian J Med Re. 2024; 159(1): 48-61. doi: 10.4103/ijmr.ijmr_131_23

23. Borisevich S.V., Pisczov M.N., Rubczov V.V., Kutaev D.A., Surovyatkin A.V., Berezhnoj A.M., Petrov A.A., Kazancev A.V., Zverev A.Yu., Manoshkin A.V., Krotkov V.T., Saxarov R.V., Chuxralya O.V., Xmurenko S.N., Savenko S.V., Poyarkov A.Yu. Laboratory diagnostics of rabies. Current state and direction of development. Problemy` osobo opasny`x infekcij (Problems of especially dangerous infections). 2021; 2:6—15. doi: 10.21055/0370-1069-2021-2-6-15 (In Russian)

24. Metlin A.E., Botvinkin A.D., Elakov A.L., Gruzdev K.N. Cases of human recovery from rabies and lifetime diagnosis of lissavirus encephalitis. Voprosy` virusologii (Virology issues). 2019; 64(1): 42-48. doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48 (In Russian)

25. Shi T., Dunham E.F., Nyland J.E. Rabies Vaccination Compliance and Reasons for Incompletion. West J Emerg Med. 2020; 21(4): 918-923. doi: 10.5811/westjem.2020.3.45893

26. Movsesyancz A.A., Olefir Yu.V. Modern problems of rabies vaccination prevention. BIOpreparaty`. Profilaktika, diagnostika, lechenie (Biological products. Prevention, diagnosis, and treatment). 2019; 19(1): 10-16. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-10-16 (In Russian)

27. Elakov A.L. Rabies vaccines used in the Russian Federation and prospects for their improvement. Voprosy` virusologii (Virology issues). 2022; 67(2): 107-114. doi: 10.36233/0507-4088-102 (In Russian)

28. Poleshhuk E.M., Tagakova D.N., Sidorov G.N., Orlova T.S., Gordejko N.S., Kajsarov A.Zh. Cases of lethal lissavirus infection in humans after contact with bats in the Russian Far East in 2019-2021. Voprosy` virusologii (Virology issues). 2023; 68(1): 45-58. doi: 10.36233/0507-4088-156 (In Russian)

29. Shipley R., Wright E., Selden D., Wu G., Aegerter J., Fooks A.R., Banyard A.C. Bats and Viruses: Emergence of Novel Lyssaviruses and Association of Bats with Viral Zoonoses in the EU. Trop Med Infect Dis. 2019; 4(1): 31. doi: 10.3390/tropicalmed4010031

30. Alieva R.A. Issues of rabies clinic and neurological complications in the use of rabies vaccinations. Science and Education. 2024; 5(9): 98-104 (In Russian)

31. Chen Q., Liu Q., Gong C., Yin W., Mu D., Li Y., Ding S., Liu Y., Yang H., Zhou S., Chen S., Tao Z., Zhang Y., Tang X. Strategies to inTerrupt RAbies Transmission for the Elimination Goal by 2030 In China (STRATEGIC): a modelling study. BMC Med. 2023; 21(1): 100. doi: 10.1186/s12916-023-02821-x

32. Subedi D., Chandran D., Subedi S., Acharya K.P. Ecological and Socioeconomic Factors in the Occurrence of Rabies: A Forgotten Scenario. Infect Dis Rep. 2022; 14(6): 979-986. doi: 10.3390/idr14060097.

33. Junior D.S.T., Marques M.S.V., de Oliveira R.C. Adapted Milwaukee protocol for rabies treatment in a Brazilian indigenous child: case report. Virol J. 2024; 21: 265. doi: 10.1186/s12985-024-02536-2

34. Starkov F.I., Shalin V.V., Mironov V.S., Mironov A.V. The Milwaukee Protocol — from idea to implementation. Medicinskij vestnik Yuga Rossii (Medical bulletin of the South of Russia). 2023; 14(3): 59-65. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-3-59-65 (In Russian)

Авторский коллектив:

Агейкин Алексей Викторович — доцент кафедры «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» Медицинского института Пензенского государственного университета, к.м.н.; тел.: +7-937-434-88 30, e-mail: ageykinAV@yandex.ru

Мельников Виктор Львович — заведующий кафедрой «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» Медицинского института Пензенского государственного университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(8412) 54-56-65, e-mail: meib@pnzgu.ru

Ромашова Татьяна Владимировна — студент Медицинского института Пензенского государственного университета; тел.: +7 925-851-59-19, e-mail: 6764552@mail.ru

Володина Ирина Васильевна — студент Медицинского института Пензенского государственного университета; тел.: +7 937-417-09-76, e-mail: irina.volodina.02@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-41-50

COVID–19 И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.В. Глазанова, Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

COVID-19 and autoimmune diseases. Review

T.V. Glazanova, E.V. Kuzmich, I.E. Pavlova, L.N. Bubnova
Russian Research institute of hematology and transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

За время, прошедшее с начала пандемии COVID-19, накоплено большое количество данных, свидетельствующих о связи новой коронавирусной инфекции с развитием аутоиммунных проявлений со стороны различных органов и систем.

В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных в PubMed за последние 6 лет, которые посвящены роли COVID-19 как триггера возникновения системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваний, в том числе, заболеваний системы крови.

Развитие аутоиммунных заболеваний при COVID-19 может быть спровоцировано самой инфекцией, а также вакцинацией. Возникновение аутоиммунных заболеваний обусловлено как молекулярной мимикрией, так и иммунной дисрегуляцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В обзоре приведено описание индивидуальных случаев развития отдельных аутоиммунных заболеваний, а также результаты ряда когортных наблюдательных исследований, охватывающих период времени в 1—2 года, в которых проанализированы большие массивы данных пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. Уникальным аспектом аутоиммунных заболеваний после воздействия SARS-CoV-2 по сравнению с другими ранее известными вирусными патогенами является крайне широкий спектр наблюдаемых состояний. Сроки манифестации аутоиммунных заболеваний после COVID-19 характеризуются выраженной вариабельностью (от 1 до 15 месяцев). Из заболеваний системы крови аутоиммунной природы преобладают аутоиммунная гемолитическая анемия и иммунная тромбоцитопеническая пурпура, которые могут развиваться в течение нескольких дней после поражения вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: *аутоиммунные заболевания, COVID-19, SARS-CoV-2.*

Abstract

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, a large amount of data has been accumulated indicating a connection between this new coronavirus infection and the development of autoimmune manifestations in various organs and systems.

The review includes data from foreign and domestic articles published in PubMed over the past 6 years, which are devoted to the role of COVID-19 as a trigger for the occurrence of systemic and organ-specific autoimmune diseases, including hematologic diseases.

The development of autoimmune diseases (AID) after COVID-19 can be triggered by the infection itself, as well as vaccination. The emergence of AID is due to both molecular mimicry and immune dysregulation caused by the SARS-CoV-2 virus. The review provides a description of individual cases of development of different AIDs, as well as the results of a number of cohort observational studies covering a period of 1-2 years, which analyzed large data sets of patients with COVID-19 infection. A unique aspect of AIDs following SARS-CoV-2 infection compared to other previously known viral pathogens is the extremely broad spectrum of conditions observed. The timing of AID manifestation after COVID-19 is characterized by marked variability (from 1 to 15 months). Among the autoimmune blood system diseases, the most common are autoimmune hemolytic anemia (AIH) and immune thrombocytopenic purpura (ITP), which can develop within a few days after infection with the SARS-CoV-2 virus.

Key words: *autoimmune diseases, COVID-19, SARS-CoV-2.*

Введение

Возникновение аутоиммунного процесса зависит от различных факторов, включая генетическую предрасположенность, факторы окружающей среды, иммунную дисрегуляцию и инфекции, действующие как триггеры, такие как вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, гепатит В. Молекулярная мимикрия, активация Т-клеток и персистирование вирусной инфекции являются основными механизмами, лежащими в основе развития аутоиммунных реакций [1].

Для объяснения молекулярной основы иммунной дисрегуляции, связанной с COVID-19, были предложены различные теории, которые включают системное проявление и полиорганное поражение COVID-19 из-за широко распространенной экспрессии рецептора ACE2 вируса SARS-CoV-2, параллельной активации иммунных клеток, высвобождения аутоантигенов из тканей, поврежденных вирусом, суперантиген-опосредованной активации лимфоцитов и распространения эпитопа. Кроме того, свой вклад также могут вносить различные факторы организма хозяина, такие как возраст, сопутствующие заболевания и генетические факторы [2]. Существует мнение, что при инфекции SARS-CoV-2 ключевым механизмом индукции аутоиммунного ответа является молекулярная мимикрия [3, 4]. Предполагается, что повреждение сосудов за счет отложения иммунных комплексов может приводить к антителозависимому усилению репликации вируса в экспрессирующих Fc-рецептор клетках [5].

Развитие аутоиммунной патологии при COVID-19 у детей (болезнь Кавасаки, диабет 1 типа, аутоиммунная гемолитическая анемия), основанное на реализации механизмов молекулярной мимикрии, может быть спровоцировано и регулярной вакцинацией при наличии индивидуальной предрасположенности и перекрестнореагирующих эпитопов в составе вакцины или факторов, выработку которых стимулирует вакцинация [3].

Между структурами некоторых пептидов вирусов и клеток человека существует гомология, поэтому их изменение или мутация может инициировать аутоиммунный процесс. Из таких пептидов человека наиболее известны cerebellum-2 (защищает от рассеянного склероза), родственный фоллистатину белок 1 (вызывает легочную гипертензию, вызванную антигипоксией) и обонятельный рецептор 7D4 (отвечает за обоняние) [6]. Повреждение тканей может быть результатом вирусной инфекции, вызывающей гибель клеток и высвобождение собственных белков, которые иммунная система хозяина идентифицирует как чужеродный материал и запускает аутоиммунный процесс [7]. В то же время существует гипотеза, что растворимый рецептор ACE-2 (sACE-2), который обычно прочно связывается с S-белком SARS-CoV-2, образует комплекс, стимулирующий выработку антител против ACE-2 и запускающий реакции гиперчувствительности II и III типа и клеточные иммунные реакции IV типа против вирусных частиц, прикрепленных к sACE-2, а также каскад реакций аутоиммунитета. Активированные вирусом Т-лимфоциты могут повреждать собственные ткани, инициируя воспалительную среду или напрямую повреждая клетки [8].

Существует тесная связь между гиперактивацией иммунитета и чрезмерным выбросом цитокинов у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Однако легкая форма COVID-19 или даже бессимптомная инфекция также могут спровоцировать аутоиммунные заболевания [9]. Демографические особенности, такие как женский пол, пожилой возраст, избыточный вес или ожирение, обычно повышают риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе при COVID-19. Старение вызывает функциональные нарушения иммунитета с потенциально более высоким уровнем аутореактивных антител [10].

Нарушение регуляции при восстановлении иммунной системы после инфекции является важным триггером индукции аутоиммунного заболевания. Компетентная иммунная система необходима для поддержания иммунного гомеостаза и предотвращения развития аутоиммунного процесса. Ожидаемый иммунный ответ при всех клинических формах COVID-19 включает лимфопению. При лимфопении пролиферация аутореактивных Т-клеток может стимулироваться интерлейкином-6 (IL-6), продуцируемым как вследствие активации антигенпрезентирующих клеток в результате инфекции. Вызванная лимфопенией пролиферация аутореактивных Т-клеток и выработка аутоантител усиливают аутоиммунный процесс, который в дальнейшем может перерасти в аутоиммунные заболевания [11].

Вирус SARS-CoV2 в первую очередь поражает дыхательную систему, но также отмечалась гипервоспалительная реакция, приводящая к мультисистемному воспалительному синдрому у детей (MIS-C), иммунной дисфункции и различным аутоиммунным проявлениям [1].

За период времени, прошедший с начала пандемии COVID-19, накоплено большое количество данных, свидетельствующих о связи новой коронавирусной инфекции с развитием аутоиммунных проявлений со стороны различных органов и систем.

Системные аутоиммунные заболевания

Индивидуальные данные

Активация толл-подобных рецепторов и системы комплемента закрепляет процесс программируемой клеточной гибели нейтрофилов (нетоз) и приводит к образованию аутоантител, предрасполагая организм к развитию системных аутоиммунных заболеваний, включая реактивный артрит и заболевания соединительной ткани. В этот спектр аутоиммунных эффектов также входит такое редкое аутоиммунное заболевание, как рецидивирующий полихондрит. Предположительно рецидивирующий полихондрит может быть

осложнением у пациентов после COVID-19 в результате стимуляции специфических аутоантител вследствие большого количества поврежденных вирусом SARS-CoV-2 клеток. В литературе описан случай возникновения рецидивирующего полихондрита у пациента с легкой инфекцией верхних дыхательных путей, вызванной COVID-19, через несколько месяцев после выздоровления [11].

Некоторые из самых ранних доказательств того, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к нарушению регуляции иммунных реакций, были получены у пациентов детского возраста с мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C), который, как следует из названия, включает диффузное поражение систем органов и клинический спектр, который перекрывается с другими гипервоспалительными синдромами, такими как болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и синдром активации макрофагов [12].

Козлова А.О. и др. [13] приводят описание 3 случаев, представляющих собой 3 различных варианта повреждения спинного мозга, ассоциированных с коронавирусной инфекцией: поперечный миелит, миелит с преимущественным вовлечением боковых и задних канатиков и продольный распространенный миелит, ассоциированный с антителами к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину. При этом ни у одного из описанных пациентов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не был выявлен вирус SARS-CoV-2, следовательно, наиболее вероятным механизмом развития поражения спинного мозга в этих случаях является иммуноопосредованный путь. В его пользу свидетельствуют слабо выраженный цитоз по данным анализа ЦСЖ и хороший ответ на терапию глюкокортикоидами в 2 случаях. Алексеевой Т.М. и др. [14] представлено клиническое наблюдение развития генерализованной миастении уже через 3 месяца после перенесенной инфекции COVID-19.

Описано 2 случая развития аутоиммунного гепатита (АИГ), манифестация которого во времени была сопряжена с недавно перенесенной коронавирусной инфекцией [15]. Пациентки имели высокий титр антител класса G к COVID-19. В обоих клинических случаях АИГ был впервые выявлен, подтвержден клинически, лабораторно наличием специфических антител, с исключением вирусной и лекарственной природы поражения печени, диагноз выставлялся с использованием диагностических критериев Международной группы по изучению АИГ (упрощенный вариант IAIHG, 2008).

По данным наблюдательного проспективного исследования [16], в которое был включен 41 пациент, госпитализированный с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией, манифестный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита был выявлен у 2,4% пациентов, субклинический — у 7,3% пациентов через полгода от дебюта коронавирусной инфекции, также выявлен рост антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) через полгода после выздоровления от коронавирусной инфекции. В группе пациентов с ростом АТ к ТПО после перенесенного COVID-19 получены статистически значимо высокие уровни IFN-g и Eotaxin. Выявлен рост АТ к рецептору ТТГ в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19, не получавших патогенетическую терапию тоцилизумабом в остром периоде болезни.

S. Das [1] описаны 3 случая впервые диагностированного заболевания соединительной ткани с высокими титрами антител IgG к COVID19 у детей. У 9-летней девочки с лихорадкой, олигурией и сыпью на лице (в анамнезе была боль в горле) и 10-летней девочки с лихорадкой в течение 2 недель и хореоатетоидными движениями был диагностирован люпус-нефрит (стадия 4) и нейропсихиатрическая форма системной красной волчанки (СКВ) соответственно в соответствии с критериями Европейской лиги против ревматизма / Американского колледжа ревматологии 2019 г. У 8-летней девочки с лихорадкой, болью в суставах и респираторным дистресс-синдромом (недавний контакт с пациентом с положительным результатом на COVID19) наблюдались сенсорные изменения, феномен Рейно. Был поставлен диагноз смешанного заболевания соединительной ткани в соответствии с критериями Кусукавы. Иммуноопосредованные проявления после инфекции COVID-19 представляют собой феномен *de novo*, однако в педиатрической популяции проведено не так много исследований [1].

Имеется описание случая, когда у пациентки с ревматоидным артритом после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 развилось аутоиммунное заболевание щитовидной железы, латентный аутоиммунный диабет взрослых и пернициозная анемия [17].

Son et al. [18] в ходе многоцентрового исследования обследовали 106 выздоравливающих пациентов с COVID-19, у которых в различные моменты времени определяли уровень 102 типов циркулирующих аутоантител с помощью панели микрожидкостных антигенных микрочипов, а также общие биомаркеры воспаления, такие как С-реактивный белок и IL-6. Они обнаружили, что через 3 месяца после первоначального инфицирования примерно у трети пациентов наблюдалось по крайней мере одно аутореактивное антитело класса IgG (но не IgM), тогда как в контрольной группе ни у одного человека не было положительного результата. Важно отметить, что более 40% этих ау-

тореактивных IgG представляли собой либо антиядерные, либо экстрагируемые ядерные антитела с известной ролью при аутоиммунных заболеваниях (например, антитела против ds-ДНК и антитела против SS-B/La). В целом, появление аутоантител в сыворотке крови было связано с тяжестью исходного заболевания, при этом наибольшая распространенность наблюдалась у пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии, за которыми следовали госпитализированные в лечебное учреждение и пациенты, выздоровевшие дома. Наличие аутоантител также чаще наблюдалось у пациентов с «провоспалительным» или «прокоагулянтным» фенотипом, определяемым наличием воспалительных цитокинов или D-димера в крови. Самое главное, что появление этих аутоантител было связано с симптомами пациента при последующем наблюдении. В совокупности эти данные позволяют предположить, что «восходящим» фактором воспаления и коагулопатии может быть аутоиммунная реакция и что эти аутоантитела могут быть биомаркерами длительного течения COVID-19 у восприимчивых пациентов. В подтверждение этих выводов имеется несколько сообщений о случаях возникновения аутоиммунных (воспалительных) состояний, для которых хорошо известна связь с аутореактивными антителами, включая дерматомиозит и болезнь Шегрена, которые возникли вскоре после острого заболевания COVID-19 [19, 20].

Когортные исследования

С начала пандемии многие исследователи сообщали об отдельных случаях различных аутоиммунных состояний у взрослых после COVID-19, что является лишь верхушкой айсберга. Однако истинный спектр аутоиммунных заболеваний, их распространенность и риск их развития у лиц с COVID-19 остаются неизвестными. Уникальным аспектом аутоиммунных заболеваний после воздействия SARS-CoV-2 по сравнению с другими ранее известными вирусными патогенами (такими как вирус Коксаки типа 1, коронавирусы и вирус Эпштейна — Барр) является спектр наблюдаемых состояний. В когорте пациентов, обследованной за период с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. и включавшей 3 814 479 (888 463 случаев COVID-19 и 2 926 016 — группа контроля), был отмечен целый ряд аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит (скорректированный коэффициент риска (aHR) 2,98; 95% ДИ 2,78 — 3,20), анкилозирующий спондиллит (aHR 3,21, 95% ДИ 2,50 — 4,13), системную красную волчанку (aHR 2,99; 95% ДИ 2,68 — 3,34) и васкулит (aHR 1,96; 95% ДИ 1,74 — 2,20), а также воспалительные заболевания кишечника (aHR 1,78; 95% ДИ 1,72 — 1,84) и сахарный диабет 1 типа (aHR 2,68; 95% ДИ 2,51 — 2,85) [21]. Риск аутоиммунных заболеваний в целом был одинаковым во всех возрастных группах.

В аналогичном исследовании, выполненном в 2020 г., группа из 640 701 ранее не привитого пациента с подтвержденным COVID-19 оценивалась в отношении риска возникновения аутоиммунных заболеваний [22]. Исследователи выявили на 42,6% более высокую вероятность приобретения аутоиммунного заболевания через 3 — 15 месяцев после заражения по сравнению с когортой, не болевшей COVID-19 и включавшей 1 560 357 человек, сопоставимых по возрасту, полу и наличию у них ранее существовавшего аутоиммунного заболевания. Самые высокие показатели заболеваемости были обнаружены для васкулитов, которые являются относительно редкими аутоиммунными заболеваниями. Результаты также подчеркивают, что среди людей с ранее существовавшими аутоиммунными заболеваниями COVID-19 повышал риск развития другого аутоиммунного заболевания на 23%.

В литературе приводятся данные о результатах ретроспективного популяционного исследования, включавшего индивидуумов, переболевших COVID-19 в период с 8 октября 2020 г. по 31 декабря 2021 г., в котором использовались общенациональные данные из когорты Национальной службы медицинского страхования COVID-19 Корейского агентства по контролю и профилактике заболеваний. В исследование включались лица, которым был поставлен диагноз COVID-19, а также контрольная группа без каких-либо признаков COVID-19. Анализ данных проводился с сентября 2022 г. по август 2023 г. Всего было включено 354 527 человек с COVID-19 (средний возраст 52,24 лет); 179 041 женщина (50,50%) и 6 134 940 человек из контрольной группы (средний возраст 52,05 лет); 3 074 573 женщины (50,12%). В группе с COVID-19 были выше риски развития очаговой алопеции (aHR 1,12; 95% ДИ 1,05 — 1,19), тотальной алопеции (aHR 1,74; 95% ДИ 1,39 — 2,17), васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (aHR 2,76; 95% ДИ 1,64 — 4,65), болезни Крона (aHR 1,68; 95% ДИ 1,31 — 2,15) и саркоидоза (aHR 1,59; 95% ДИ 1,00 — 2,52). Риски развития тотальной алопеции, псориаза, витилиго, васкулита, болезни Крона, язвенного колита, ревматоидного артрита, болезни Стилла у взрослых, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилита и саркоидоза были связаны с тяжестью COVID-19 [23].

Результаты когортного исследования [24], в котором проанализировано 6 912 427 участников в Южной Корее в период с 8 октября 2020 г. по 31 декабря 2022 г., в том числе 3 145 388 человек с COVID-19 и 3 767 039 лиц контрольной группы, наблюдаемых в течение более 180 дней, показали значительно повышенный риск различных ауто-

иммунных и аутовоспалительных заболеваний соединительной ткани после COVID-19, особенно среди лиц с тяжелой инфекцией COVID-19, инфицированных вариантом дельта, и непривитых. В группе перенесших COVID-19 наблюдался более высокий риск очаговой алопеции (aHR 1,11; 95% ДИ 1,07–1,15]), тотальной алопеции (aHR 1,24; 95% ДИ, 1,09–1,42), витилиго (aHR 1,11; 95% ДИ, 1,04–1,19), болезни Бехчета (aHR 1,45; 95% ДИ, 1,20–1,74), болезни Крона (aHR 1,35; 95% ДИ, 1,14–1,60), язвенного колита (aHR 1,15; 95% ДИ, 1,04–1,28), ревматоидного артрита (aHR 1,09; 95% ДИ, 1,06–1,12), системной красной волчанки (aHR 1,14; 95% ДИ 1,01–1,28), синдрома Шегрена (aHR 1,13; 95% ДИ 1,03–1,25), анкилозирующего спондилита (aHR 1,11; 95% ДИ, 1,02–1,20) и буллезного пемфигоида (aHR 1,62; 95% ДИ 1,07–2,45). Анализ подгрупп показал, что демографические факторы, включая мужской и женский пол, возраст моложе 40 лет и возраст 40 лет и старше, демонстрируют разнообразные ассоциации с риском аутоиммунных и аутовоспалительных исходов. Кроме того, тяжелая инфекция COVID-19, требующая госпитализации в отделение интенсивной терапии, период преобладания варианта дельта и отсутствие вакцинации были связаны с более высоким риском [24].

Глобальная объединенная сеть медицинских исследований TriNetX, обеспечивающая доступ к электронным медицинским записям 74 организаций здравоохранения, использовалась для выделения когорты взрослых, перенесших COVID-19 в период с 1 января 2020 г. по 3 марта 2023 г. [25]. В контрольной группе, подобранной по возрасту и полу, не диагностировался COVID-19. Результаты оценивались через период от 1 месяца до 1 года после индексной даты. Всего в анализ было включено 3 908 592 пациента. Из 24 обследованных пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) для 8 пациентов с АИЗ, перенесших COVID-19, aHR были выше, чем у тех, у кого не было COVID-19. Кожный васкулит (aHR 1,82; 95% ДИ 1,55–2,13), узелковый полиартериит (aHR 1,76; 95% ДИ 1,15–2,70) и аллергический васкулит (aHR 1,64; 95% ДИ 1,12–2,38) имели самые высокие коэффициенты риска. В целом, псориаз (0,15%), ревматоидный артрит (0,14%) и диабет 1 типа (0,13%) показали самую высокую заболеваемость в течение периода исследования, причем из них возникновение псориаза и диабета были наиболее вероятным после перенесенной инфекции COVID-19. Риск любого АИЗ был ниже, если COVID-19 был диагностирован в тот период, когда преобладающими циркулирующими штаммами были варианты омикрон. Положительные результаты определения антинуклеарных антител были более вероятными и являлись предикторами развития АИЗ после COVID-19 [25].

Влияние вакцинации

Для анализа долгосрочной безопасности вакцин против COVID-19 среди участников с впервые выявленными системными АИЗ (сАИЗ), сообщаемыми самими пациентами, было проведено перекрестное исследование с использованием набора данных исследования вакцинации против COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях (COVAD). Исходные характеристики пациентов с впервые возникшими сАИЗ и вакцинированных здоровых лиц контрольной группы сравнивались после псевдорандомизации групп, подобранных по возрасту и полу, в соотношении 1:4 [26]. Из 16 750 человек у 74 (медиана возраста 52 года, 79,9% женщин, 76,7% европеоидов) впервые после вакцинации развились сАИЗ, в основном идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) (31,51%), артрит (20,53%) и ревматическая полимиалгия (16,40%). Были отмечены статистически значимые более высокие шансы возникновения новых случаев сАИЗ среди европеоидов (ОШ = 5,3; 95% ДИ = 2,9–9,7) и получателей вакцины Модерна (ОШ = 2,7; 95% ДИ = 1,3–5,3). Впервые возникшие системные АИЗ были связаны с полиморбидностью АИЗ (ОШ = 1,4; 95% ДИ = 1,1–1,7), расстройствами психического здоровья (ОШ = 1,6; 95% ДИ = 1,3–1,9) и смешанным расовым происхождением (ОШ = 2,2; 95% ДИ = 1,2–4,2). У лиц в возрасте >60 лет (ОШ = 0,6; 95% ДИ = 0,4–0,8) и из стран с высоким/средним индексом уровня жизни (по сравнению с очень высоким индексом уровня жизни) было зарегистрировано меньшее количество событий, чем в группе здорового контроля. Ревакцинация хорошо переносилась большинством пациентов [26].

S. Alqatari et al. [27] было проведено исследование с целью выявить пациентов с аутоиммунными заболеваниями, впервые проявившимися после вакцинации от COVID-19. По данным клинического центра в восточной провинции Саудовской Аравии, в период исследования с марта 2021 г. по февраль 2022 г. удалось выявить 31 случай иммуноопосредованного заболевания: 18 женщин (58%); 13 мужчин (42%). Только у 4 из них (13%) до вакцинации от COVID-19 был аутоиммунный фон. Среднее время между вакцинацией и появлением новых симптомов заболевания составило 7 дней. Среди всех случаев у 7 пациентов (22,5%) был впервые выявлен васкулит, у 2 — IgA-васкулит и у 5 — ANCA-васкулит, у 6 (19,3%) — неврологические заболевания, у 4 (12,9%) — впервые возникшая СКВ, у 3 (9,6%) — впервые возникший артрит и у 1 (3,2%) — синдром Шегрена.

Долгосрочная связь между вакцинацией против COVID-19 при помощи вакцин на основе мРНК и развитием аутоиммунных заболеваний соедини-

тельной ткани (АИЗСТ) остается неопределенной. В общенациональном популяционном когортном исследовании с участием 9 258 803 человек [28] авторы стремились определить, связана ли заболеваемость АИЗСТ с вакцинацией мРНК вакцинами. Исследование охватывает более 1 года наблюдения и дополнительно анализирует риск АИЗСТ путем стратификации демографических данных и профилей вакцинации и рассмотрения ревакцинации как изменяющейся во времени ковариаты. По результатам анализа установлено, что риск развития большинства случаев АИЗСТ не увеличился после применения мРНК-вакцин, за исключением СКВ, для которой риск оказался выше в 1,16 раза у вакцинированных лиц по сравнению с контрольной группой. Сопоставимые результаты были получены при стратифицированном анализе по возрасту, полу, типу мРНК-вакцины и предшествующей истории вакцинации не-РНК вакцинами. Однако повторная вакцинация была связана с повышенным риском развития некоторых АИЗСТ, включая очаговую алопецию, псориаз и ревматоидный артрит. В целом, авторы пришли к выводу, что вакцинация на основе мРНК не связана с повышенным риском большинства АИЗСТ [28].

Ретроспективное когортное исследование было проведено в Гонконге с 1 апреля 2020 г. по 15 ноября 2022 г. [29]. Для оценки риска возникновения АИЗ после COVID-19 применялась регрессия пропорциональных рисков Кокса с обратной вероятностью взвешивания фактора лечения. Для изучения протективного эффекта вакцинации против COVID-19 в отношении развития новых АИЗ популяцию, вакцинированную против COVID-19, сравнивали с популяцией, не вакцинированной против COVID-19. В исследование был включен 1 028 721 человек с COVID-19 и 3 168 467 человек без COVID-19. По сравнению с контрольной группой, не болевшей COVID, у пациентов, перенесших COVID-19, наблюдался повышенный риск развития пернициозной анемии (aHR 1,72; 95% ДИ 1,12 – 2,64); спондилоартрита (aHR 1,32; 95% ДИ 1,03 – 1,69); ревматоидного артрита (aHR 1,29; 95% ДИ 1,09 – 1,54); других аутоиммунных артритов (aHR 1,43; 95% ДИ 1,33 – 1,54); псориаза (aHR 1,42; 95% ДИ 1,13 – 1,78); пемфигоида (aHR 2,39; 95% ДИ 1,83 – 3,11); болезни Грейвса (aHR 1,30; 95% ДИ 1,10 – 1,54); антифосфолипидного синдрома (aHR 2,12; 95% ДИ 1,47 – 3,05); иммуноопосредованной тромбоцитопении ([aHR 2,1; 95% ДИ 1,82 – 2,43); рассеянного склероза (aHR 2,66; 95% ДИ 1,17 – 6,05); васкулита (aHR 1,46; 95% ДИ 1,04 – 2,04). Среди пациентов с COVID-19 после введения 2 доз вакцины против COVID-19 снижался риск развития пемфигоида, болезни Грейвса, синдрома антифосфолипидных антител, иммуноопосредованной тромбоцитопении, СКВ и других аутоиммунных артритов. Таким образом, результаты данного исследования показали, что COVID-19 связан с повышенным риском развития различных видов АИЗ, и этот риск можно снизить с помощью вакцинации против COVID-19 [29].

Аутоиммунные гематологические заболевания

Среди гематологических заболеваний с аутоиммунной составляющей, с которыми ассоциирован COVID-19, наиболее распространенными являются аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) [30]. Молекулярная мимикрия может быть важнейшим фактором развития АИГА, вызванного SARS-CoV-2. Иммунологическая перекрестная реактивность между анкирином 1 (ANK-1), мембранным белком эритроцитов и шиповидными белками вируса вовлечена в патогенез АИГА у пациентов с COVID-19 [3].

Острая ИТП обычно инициируется вирусной инфекцией, а уровень тромбоцитов, как правило, восстанавливается независимо от ее течения через несколько недель или месяцев. Следует отметить, что при сохранении тромбоцитопении острая ИТП длится более года. Наиболее сильными триггерами среди вирусов являются цитомегаловирус, вирус гепатита С (HCV), вирус простого герпеса (HSV), вирус ветряной оспы (VZV), вирус краснухи, вирус Эпштейна – Барр, вирус гриппа, ВИЧ и SARS-CoV. Более того, молекулярная мимикрия между вирус-специфическими антителами и белками хозяина, наряду с экспрессией криптантигенов или высвобождением эпитопов, может вызывать вирус-опосредованную ИТП [31, 32].

G. Lazarian et al. [33] описано 7 пациентов из 6 лечебных учреждений Франции и Бельгии, у которых первый эпизод АИГА развился во время манифестной инфекции COVID-19. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 61 – 89 лет), и у всех пациентов были факторы риска развития тяжелой формы COVID-19, такие как гипертония, диабет и хроническая почечная недостаточность. Медиана времени между первыми симптомами COVID-19 и появлением АИГА составила 9 дней (диапазон 4 – 13 дней), при этом уровень гемоглобина снизился более чем на 30 г/л во всех случаях. Прямой антиглобулиновый тест (пАГТ) был положительным для IgG (n = 2), C3d (n = 2) либо IgG и C3d (n = 3). Антиэритроцитарные антитела в 4 случаях представляли собой тепловые антитела (2 – специфичности IgG и 2 IgG + C3d) и холодовые агглютинины в 3 случаях (2 случая – специфичности C3d и один – IgG + C3d). На момент развития АИГА у всех пациентов наблюдались повышенные маркеры воспаления (фибриноген, D-димеры и С-реактивный белок). Интересно, что среди паци-

ентов с тепловыми антителами у 2 пациентов был нелеченный хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), стадия А по Бине; у 3-го пациента была выявлена моноклональная гаммапатия каппа IgG неясного генеза. У 2/3 пациентов с холодовым агглютинином систематическое иммунофенотипирование лимфоцитов продемонстрировало наличие монотипической В-лимфоидной популяции с фенотипом, соответствующим лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ). У 3-го диагностировали рак простаты. АИГА является классическим осложнением как ХЛЛ, так и лимфомы мантийной зоны, а вирусные инфекции, как известно, могут вызывать аутоиммунную цитопению. Неизвестно, способствовало ли наличие основного злокачественного клона В-лимфоидных клеток развитию АИГА. Тем не менее, эти наблюдения свидетельствуют о необходимости систематического исследования наличия лимфоидного клона у пациентов с инфекциями COVID-19 и аутоиммунной цитопенией [33].

В литературе представлен случай 74-летнего мужчины, у которого инфекция COVID-19 в легкой форме вызвала холодовую АИГА, что потребовало госпитализации в отделение интенсивной терапии, лечения ритуксимабом и плазмаферезом [34]. Прямой антиглобулиновый тест Кумбса был положительным, с отрицательными IgG, что позволило предположить наличие холодовой АИГА. Этот случай подчеркивает, что COVID-19, независимо от степени тяжести, может привести к серьезным осложнениям, таким как синдром холодовой агглютинации.

Описан случай 28-летнего пациента из Японии, у которого после COVID-19 наблюдалось тяжелое обострение АИГА, связанное с парциальной красноклеточной аплазией (ПККА) [35]. АИГА была диагностирована ранее и сохранялась в течение 5 лет. Примерно через 4 недели после перенесенной инфекции COVID-19 у пациента развилась тяжелая анемия (уровень гемоглобина 3,4 г/дл). Результаты лабораторных исследований подтвердили гемолитическое обострение IgG-опосредованной АИГА теплового типа. Несмотря на фазу гемолиза, в костном мозге выявлена выраженная гипоплазия эритробластов со снижением количества ретикулоцитов, аналогичная наблюдаемой у больных ПККА. Во время перорального лечения преднизолоном у пациентки прошла анемия, увеличилось количество ретикулоцитов и уменьшилась гипоплазия эритробластов костного мозга. Предположительно, обострение АИГА и ПККА было спровоцировано COVID-19, поскольку другие причины были исключены.

Также описан клинический случай развития апластической анемии у пациентки после перенесенной инфекции COVID-19, которая, по мнению авторов, стала провоцирующим фактором в возникновении данного заболевания [36].

В исследовании Y. Russotto [37] представлен случай пациентки с инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированной с тяжелой анемией. У нее также был получен положительный результат пАГТ. Кроме того, авторами была рассмотрена литература на предмет случаев анемии, сопутствующей COVID-19, и учитывались только случаи аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с положительным результатом пАГТ. Всего выявлено 38 случаев АИГА, сопутствующих COVID-19. В случаях, описанных в литературе, наблюдались как тепловая, так и холодовая агглютининовая болезнь с выраженным преобладанием синдрома холодовой агглютинации. В большинстве случаев, выявленных в литературе, включая описанный выше, наблюдалось полное исчезновение как COVID-19, так и АИГА. Однако поскольку некоторые пациенты обратились в больницу для наблюдения, когда их состояние уже было на поздней и тяжелой стадии, эффективное лечение было невозможно провести, и в результате они скончались [37].

Целью исследования E. Taherifard et al. [38] являлся систематический обзор гематологических аутоиммунных осложнений у пациентов с COVID-19. 19 декабря 2020 г. был проведен поиск по данным из 3 онлайн-баз данных, включая Medline (через PubMed), Scopus и Web of Science. В общей сложности подходящими для извлечения данных считались 58 документов, в которых описывались 94 пациента с COVID-19, у которых в ходе инфекции развилось гематологическое аутоиммунное заболевание. Среди этих пациентов наиболее частым гематологическим аутоиммунным заболеванием была ИТП (58%), за которой следовала АИГА (23%). Другие гематологические аутоиммунные заболевания включают антифосфолипидный синдром (АФЛС) — 11%, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) — 3%, синдром Эванса — 3% и аутоиммунную нейтропению — 1%. Среднее время выявления для всех категорий гематологических аутоиммунных расстройств составило 11,8 ± 7,1 дня (для ИТП, АИГА, АФЛС, ТТП и синдрома Эванса — 13,3 ± 7,3, 8,9 ± 5,02, 14 ± 7,5, 4,6 ± 1,5 и 5,5 ± 2,1 дня соответственно). Среди этих пациентов 88 человек были живы и находились в процессе выздоровления, а их гематологические показатели, связанные с аутоиммунными расстройствами, улучшились. Среди умерших 3 страдали АИГА, 2 — ИТП, а 1 — АФЛС. Не было выявлено статистически значимой связи между возрастом, полом, наличием сопутствующих заболеваний и временем гематологического проявления и исходом (выздоровление или смерть) в исследуемых случаях [38].

Заключение

Таким образом, в литературе на настоящий момент представлен достаточный объем данных, свидетельствующих о том, что перенесенная инфекция COVID-19 ассоциирована с развитием многих заболеваний аутоиммунной природы, в том числе гематологических. Рассмотренные работы описывают как индивидуальные клинические случаи, так и результаты эпидемиологических когортных исследований с анализом больших массивов данных. Обращает на себя внимание не только широкий спектр аутоиммунных заболеваний, триггером которых явился COVID-19, но также вариабельность сроков их манифестации. Период начала проявлений широко варьировал, охватывая период от 1 до 15 месяцев, причем гематологические заболевания развивались в наиболее короткие сроки, часто непосредственно в процессе инфекции или сразу после нее.

Литература

1. Das S, Parul, Samanta M. Autoimmune diseases post-COVID 19 infection in children in intensive care unit: A case series. Int J Rheum Dis. 2023;26:2288-2293. https://doi.org/ 10.1111/1756-185X.14724

2. Sharma C, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. Nature Reviews Rheumatology. 2023;19:399-400. https://doi.org/10.1038/s41584-023-00964-y

3. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. Autoimmun. Rev. 2021;20(4):102792. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792

4. Moody R, Wilson K, Flanagan KL, Jaworowski A, Plebanski M. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(8965):1-13. https://doi.org/10.3390/ijms22168965

5. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. J. Med. Virol. 2022;94(1):54-62. https://doi.org/10.1002/jmv.27292

6. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2021;19:155-170. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6

7. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. Immunol Rev. 2013;255:197-209. https://doi.org/10.1111/imr.12091

8. McMillan P, Dexhiemer T, Neubig RR, Uhal BD. COVID-19-A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. Front Immunol. 2021;12:582166. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.582166

9. Rodriguez L, Brodin P. Unraveling the Immune Response in Severe COVID-19. J Clin Immunol. 2020;40:958-959. https://doi.org/10.1007/s10875-020-00849-9

10. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? Front Physiol. 2020;11:571416. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416

11. Kaya F, Alsafdi T, Al-Suleh M. A rare post-infectious autoimmune manifestation of COVID-19. EJCRIM. 2024;11(6):4542. https://doi.org/10.12890/2024_004542

12. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. Nat. Rev. Rheumatol. 2021;17:731-748. https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9

13. Козлова А.О., Елисеева Д.Д., Симанив Т.О., Брюхов В.В., Байдина Е.В., Захарова М.Н. Аутоиммунные поражения спинного мозга, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2022. — Т. 14, Прил. 1. — С. 21—28. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28

14. Алексеева Т.М., Исабекова П.Ш., Топузова М.П., Скрипченко Н.В. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, № 4. — С. 127—132. https://doi.org/ 10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132

15. Волчкова Е.А., Легкова К.С., Топчий Т.Б. Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, №2. — С. 259—264. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201374

16. Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Дьяков И.Н., Бушкова К.К., Трошина Е.А. Новая инфекция SARS-Cov-2 — возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2022. — Т. 18, № 3. — С. 4—12. https://doi.org/10.14341/ket12740

17. Milic G, Ristic M, Milosevic M, Mitovic N, Dimitrijevic L, Petrovic T, Salovic B. Post-COVID-19 Syndrome Associated With Multiple Autoimmune Diseases (DM I—LADA, Chronic Autoimmune Thyroiditis and Pernicious Anemia): Case Report. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2024;17:1-4. https://doi.org/10.1177/117955142412671

18. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. Eur Respir J. 2023;61(1):2200970. https://doi.org/10.1183/13993003.00970-2022

19. Shimizu H, Matsumoto H, Sasajima T, Suzuki T, Okubo Y, Fujita Y, et al. New-onset dermatomyositis following COVID-19: a case report. Front Immunol. 2022;13:1002329. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1002329

20. Shen Y, Voigt A, Goranova L, Abed M, Kleiner DE, Maldonado JO, et al. Evidence of a Sjogren's disease-like phenotype following COVID-19. JCI Insight. 2023;8(24):e166540. https://doi.org/10.1172/jci.insight.166540

21. Chang R, Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CCJ . Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. EClinicalMedicine. 2023;56:101783. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783

22. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with a SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. Clinical Rheumatology. 2023;42:2905-2914 https://doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0

23. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee WS, Bae JM, Lee S. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. JAMA Network Open. 2023;6(10):e2336120. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120

24. Heo YW, Jeon JJ, Ha MC, Kim YH, Lee S. Long-Term Risk of Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. JAMA Dermatol. 2024 ;160(12):1278-1287. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.4233

25. Hileman CO, Malakooti SK, Patil N, Singer NG, McComsey GA. New-onset autoimmune disease after COVID-19. Frontiers in Immunology. 2024;15:1337406. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337406

26. Shumnalieva R, Ravichandran N, Hannah J, Javaid M, Darooka N, Roy D, et al. Characteristics of emerging new autoimmune diseases after COVID-19 vaccination: A sub-study by the COVAD group. Int J Rheum Dis. 2024;27:e15178. https://doi.org/10.1111/1756-185X.15178

27. Alqatari S, Ismail M, Hasan M, Bukhari R, Al Argan R, Alwaheed A, Alkhafaji D. Emergence of Post COVID-19 Vaccine Autoimmune Diseases: A Single Center Study. Infection and Drug Resistance 2023;16:1263-1278. https://doi.org/10.2147/IDR.S394602

28. Seung-Won J, Jae JJ, You HK, Sung JC, Solam L. Long-term risk of autoimmune diseases after mRNA-based SARS-CoV2 vaccination in a Korean, nationwide, population-based cohort study. Nature Communications. 2024;15:6181. https://doi.org/10.1038/s41467-024-50656-8

29. Peng K, Li X, Yang D, Chan S, Zhou J, Wan E, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population based cohort study. eClinicalMedicine. 2023;63:102154. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102154

30. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. Front Immunol. 2021;12:645013. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013

31. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy. J Clin Med. 2020; 9:3859. https://doi.org/doi: 10.3390/jcm9123859

32. Kakavandi S, Hajikhani B, Azizi P, Aziziyan F, Nabi-Afjadi M. COVID-19 in patients with anemia and haematological malignancies: risk factors, clinical guidelines, and emerging therapeutic approaches. Cell Communication and Signaling. 2024;22:126. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01316-9

33. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. British Journal of Haematology, 2020;190:29-31. https://doi.org/10.1111/bjh.16794

34. Coz J, Patel K, Fera B. Chilling complications: COVID associated cold autoimmune hemolytic anemia (AIHA). CHEST 2024 Annual Meeting Abstracts. https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.1596

35. Kimura H, Furukawa M, Shiga Y, Kai T, Yasuda I, Katoh S, Sando E. Exacerbation of autoimmune hemolytic anemia associated with pure red cell aplasia after COVID-19: A case report. Journal of Infection and Chemotherapy. 2023;29:787-791. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.002

36. Сафуанова Г.Ш., Константинова А.С., Латыпова А.А., Багаутдинова А.У., Сафуанова Д.Р. Клинический случай диагностики апластической анемии после перенесенной инфекции COVID-19 // Архивъ внутренней медицины. — 2021. — № 6. — С. 466—471. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-466-471

37. Russotto Y, Micali C, Marino A, Ceccarelli M, Caci G, Rullo E, Nunnari G. COVID-19 infection and severe autoimmune haemolytic anaemia: A case report and review of the literature. World Academy Of Sciences Journal. 2023;5(6):31. https://doi.org/10.3892/wasj.2023.208

38. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi M. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. Hematology. 2021;26(1):225-239. https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1881225

References

1. Das S, Parul, Samanta M. Autoimmune diseases post-COVID 19 infection in children in intensive care unit: A case series. *Int J Rheum Dis.* 2023;26:2288-2293. https://doi.org/ 10.1111/1756-185X.14724

2. Sharma C, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology.* 2023;19:399-400. https://doi.org/10.1038/s41584-023-00964-y

3. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2021;20(4):102792. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792

4. Moody R, Wilson K, Flanagan KL, Jaworowski A, Plebanski M. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8965):1-13. https://doi.org/10.3390/ijms22168965

5. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022;94(1):54-62. https://doi.org/10.1002/jmv.27292

6. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:155-170. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6

7. Getts DR, Chastain EM, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev.* 2013;255:197-209. https://doi.org/10.1111/imr.12091

8. McMillan P, Dexhiemer T, Neubig RR, Uhal BD. COVID-19-A Theory of Autoimmunity Against ACE-2 Explained. *Front Immunol.* 2021;12:582166. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.582166

9. Rodriguez L, Brodin P. Unraveling the Immune Response in Severe COVID-19. *J Clin Immunol.* 2020;40:958-959. https://doi.org/10.1007/s10875-020-00849-9

10. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol.* 2020;11:571416. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416

11. Kaya F, Alsafdi T, Al-Suleh M. A rare post-infectious autoimmune manifestation of COVID-19. *EJCRIM.* 2024;11(6):4542. https://doi.org/10.12890/2024_004542

12. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17:731-748. https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9

13. Kozlova AO, Eliseeva DD, Simaniv TO, Bryukhov VV, Baidina EV, Zakharova MN. Autoimmune spinal cord lesions associated with novel coronavirus infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(1S):21-28. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1S-21-28

14. Alekseeva T.M., Isabekova P.Sh., Topuzova M.P., Skripchenko N.V. New onset of generalized myasthenia gravis developed after a new coronavirus infection (COVID-19). *Journal Infectology.* 2021;13(4):127-132. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132

15. Volchkova EA, Legkova KS, Topchy TB. COVID-19 as a trigger of autoimmune hepatitis. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2022;94(2):259—264. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201374

16. Kolpakova EA, Elfimova AR, Nikankina LV, Dyakov I., Bushkova KK, Troshina EA. COVID-19 and the possible development of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology.* 2022;18(3):4-12. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/ket12740

17. Milic G, Ristic M, Milosevic M, Mitovic N, Dimitrijevic L, Petrovic T, Salovic B. Post-COVID-19 Syndrome Associated With Multiple Autoimmune Diseases (DM I—LADA, Chronic Autoimmune Thyroiditis and Pernicious Anemia): Case Report. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes.* 2024;17:1-4. https://doi.org/10.1177/117955142412671

18. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200970. https://doi.org/10.1183/13993003.00970-2022

19. Shimizu H, Matsumoto H, Sasajima T, Suzuki T, Okubo Y, Fujita Y, et al. New-onset dermatomyositis following COVID-19: a case report. *Front Immunol.* 2022;13:1002329. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1002329

20. Shen Y, Voigt A, Goranova L, Abed M, Kleiner DE, Maldonado JO, et al. Evidence of a Sjogren's disease-like phenotype following COVID-19. JCI Insight. 2023;8(24):e166540. https://doi.org/10.1172/jci.insight.166540

21. Chang R, Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CCJ . Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;56:101783. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101783

22. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, et al. Incident autoimmune diseases in association with a SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clinical Rheumatology.* 2023;42:2905-2914 https://doi.org/10.1007/s10067-023-06670-0

23. Lim SH, Ju HJ, Han JH, Lee JH, Lee WS, Bae JM, Lee S. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Network Open.* 2023;6(10):e2336120. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36120

24. Heo YW, Jeon JJ, Ha MC, Kim YH, Lee S. Long-Term Risk of Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19. *JAMA Dermatol.* 2024 ;160(12):1278-1287. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.4233

25. Hileman CO, Malakooti SK, Patil N, Singer NG, McComsey GA. New-onset autoimmune disease after COVID-19. *Frontiers in Immunology.* 2024;15:1337406. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337406

26. Shumnalieva R, Ravichandran N, Hannah J, Javaid M, Darooka N, Roy D, et al. Characteristics of emerging new autoimmune diseases after COVID-19 vaccination: A sub-study by the COVAD group. *Int J Rheum Dis.* 2024;27:e15178. https://doi.org/10.1111/1756-185X.15178

27. Alqatari S, Ismail M, Hasan M, Bukhari R, Al Argan R, Alwaheed A, Alkhafaji D. Emergence of Post COVID-19 Vaccine Autoimmune Diseases: A Single Center Study. *Infection and Drug Resistance.* 2023;16:1263-1278. https://doi.org/10.2147/IDR.S394602

28. Seung-Won J, Jae JJ, You HK, Sung JC, Solam L. Long-term risk of autoimmune diseases after mRNA-based SARS-CoV2 vaccination in a Korean, nationwide, population-based cohort study. *Nature Communications.* 2024;15:6181. https://doi.org/10.1038/s41467-024-50656-8

29. Peng K, Li X, Yang D, Chan S, Zhou J, Wan E, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population based cohort study. *eClinicalMedicine.* 2023;63:102154. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102154

30. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol.* 2021;12:645013. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013

31. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy. *J Clin Med.* 2020; 9:3859. https://doi.org/doi: 10.3390/jcm9123859

32. Kakavandi S, Hajikhani B, Azizi P, Aziziyan F, Nabi-Afjadi M. COVID-19 in patients with anemia and haematological malignancies: risk factors, clinical guidelines, and emerging therapeutic approaches. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22:126. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01316-9

33. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *British Journal of Haematology.* 2020;190:29-31. https://doi.org/10.1111/bjh.16794

34. Coz J, Patel K, Fera B. Chilling complications: COVID associated cold autoimmune hemolytic anemia (AIHA). CHEST 2024 Annual Meeting Abstracts. https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.06.1596

35. Kimura H, Furukawa M, Shiga Y, Kai T, Yasuda I, Katoh S, Sando E. Exacerbation of autoimmune hemolytic anemia associated with pure red cell aplasia after COVID-19: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2023;29:787-791. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.002

36. Safuanova GSh, Konstantinova AS, Latypova AA, Bagautdinova AU, Safuanova DR. A Clinical Case of Aplastic Anemia After COVID-19 Infection. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(6):466-471. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-466-471

37. Russotto Y, Micali C, Marino A, Ceccarelli M, Caci G, Rullo E, Nunnari G. COVID-19 infection and severe autoimmune haemolytic anaemia: A case report and review of the literature. *World Academy Of Sciences Journal.* 2023;5(6):31. https://doi.org/10.3892/wasj.2023.208

38. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi M. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology.* 2021;26(1):225-239. https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1881225

Авторский коллектив:

Глазанова Татьяна Валентиновна — главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н.; e-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Кузьмич Елена Витальевна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.

Павлова Ирина Евгеньевна —главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н.

Бубнова Людмила Николаевна — главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812) 309-79-81 (доб. 303)

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-51-64

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАЗОВОГО СИНДРОМА И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

К.В. Медведев[1,2], Д.А. Гусев[1,3], В.А. Цинзерлинг[1,3], М.А. Протченков[2,4], А.Л. Иванов[1,2], К.Е. Борта[1,2], И.А. Соловьев[2,5], Н.Ю. Коханенко[2], А.В. Глебова[2,5], Н.Ю. Семенова[1,3], В.С. Евстропов[6]

[1]Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия
[2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия
[3]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
[4]Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия
[5]Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия
[6]Городская больница № 33, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and morphological characteristics of air leak and hemorrhagic complications in patients with COVID-19

K.V. Medvedev[1,2], D.A. Gusev[1,3], V.A. Tsinzerling[1,3], M.A. Protchenkov[2,4], A.L. Ivanov[1,2], K.E. Borta[1,2], I.A. Soloviev[2,5], N.Yu. Kokhanenko[2], A.V. Glebova[2,5], N.Yu. Semenova[1,3], V.S. Evstropov[6]

[1] Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia
[3] National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia
[4] War Veterans Hospital, Saint-Petersburg, Russia
[5] City Mariinsky Hospital, Saint-Petersburg, Russia
[6] City Hospital № 33, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

До настоящего времени COVID-19 остаётся проблемой современной медицины. Нередко прогноз заболевания связан с развитием осложнений, вызванных вирусом SARS-CoV-2. Геморрагические осложнения COVID-19 занимают первое место с частотой возникновения от 3,0% до 31,1%. Со стороны дыхательной системы отмечено возникновение газового синдрома. В структуре COVID-19 хирургические осложнения составляют от 1% до 2,4%, при этом летальность колеблется от 7,9% до 78,5%.

Цель: определить оптимальные подходы к диагностике и лечению пациентов с газовыми и геморрагическими осложнениями COVID-19 с учётом данных клинико-лабораторного, инструментального, патоморфологического и иммуногистохимического исследований.

Материалы и методы: в исследование включено 213 пациентов, у которых развился газовый синдром, 332 больных с желудочно-кишечным кровотечением и 39 пациентов со спонтанными гематомами мягких тканей.

Результаты: установлено, что наиболее часто хирургические осложнения возникали у пациентов с отягощённым преморбидным фоном на поздних сроках течения COVID-19.

На основании корреляционного анализа клинико-лабораторных и инструментальных показателей выявлены предикторы риска развития газового синдрома и желудочно-кишечного кровотечения с достоверностью p<0,05. Построение прогностической модели проводи-

Abstract

To date, COVID-19 remains a challenge for modern medicine. The prognosis of the disease is often associated with the development of complications caused by SARS-CoV-2 virus. Hemorrhagic complications of COVID-19 account for the highest incidence, ranging from 3.0% to 31.1%. Air leak syndrome has been observed from the respiratory system side. Surgical complications in COVID-19 constitute from 1% to 2.4%, with mortality rates varying from 7.9% to 78.5%.

The aim of the study was to determine the optimal approaches to the diagnosis and treatment of patients with air leak and hemorrhagic complications of COVID-19, taking into account the data of clinical laboratory, instrumental, pathomorphological and immunohistochemical studies. clinical-laboratory, instrumental, pathomorphological, and immunohistochemical data.

Materials and methods: The study included 213 patients who developed air leak syndrome, 332 patients with gastrointestinal bleeding, and 39 patients with spontaneous soft tissue hematomas.

Results: It was established that surgical complications most frequently occurred in patients with a burdened premorbid background during the late stages of COVID-19 progression.

Based on correlation analysis of clinical-laboratory and instrumental indicators, predictors for the development of air leak syndrome and gastrointestinal bleeding were identified with a significance level p<0.05. A prognostic model was constructed using logistic regression with Wald's criterion

лось методом логистической регрессии с расчётом критерия Вальда. Качество модели определено с помощью ROC-кривой при газовом синдроме (AUC=0,97), в случае желудочно-кишечного кровотечения (AUC=0,78).

При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами к спайковому S-белку SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) выявлены вирусные частицы SARS-CoV-2 в эндотелиоцитах. Экспрессия CD31, CD34, CD68 и рецепторов vWF отображала SARS-CoV-2-ассоциированные системные изменения эндотелия с учётом фактора коагулопатии и провоспалительного ответа. В случае развития газового синдрома одним из ключевых факторов являлось формирование эндотелиальных микротромбов, при возникновении геморрагических событий выражены альтеративные изменения эндотелия.

Заключение: цитопатический эффект вируса SARS-CoV-2 приводил к деградации эндотелиального монослоя, способствуя деструкции сосудистой стенки и развитию клинически значимых геморрагических событий. Внедрение в клиническую практику способов прогнозирования риска развития газового синдрома и кровотечения у больных COVID-19 позволили у ряда больных профилактировать развитие осложнений. Предпочтительным лечебным алгоритмом при развитии спонтанных гематом мягких тканей у пациентов с COVID-19 является последовательный переход от неинвазивных к минимально инвазивным методикам остановки кровотечения.

Ключевые слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, синдром воздушной протечки, желудочно-кишечное кровотечение, эндоскопический гемостаз, спонтанные гематомы мягких тканей, эндотелиопатия.*

calculation. The model's quality was assessed using ROC curves: for air leak syndrome (AUC=0.97) and for gastrointestinal bleeding (AUC=0.78).

Immunohistochemical studies using monoclonal antibodies against the SARS-CoV-2 spike S-protein (COVID-19 spike antibody) revealed SARS-CoV-2 viral particles in endothelial cells. Expression of CD31, CD34, CD68, and vWF receptors reflected SARS-CoV-2-associated systemic endothelial changes considering coagulopathy factors and proinflammatory responses. In cases of air leak syndrome, one key factor was the formation of endothelial microthrombi; in hemorrhagic events, degenerative changes in the endothelium were prominent.

Conclusion: The cytopathic effect of SARS-CoV-2 led to degradation of the endothelial monolayer, contributing to vascular wall destruction and the development of clinically significant hemorrhagic events. Implementing predictive methods for assessing the risk of air leak syndrome and bleeding in COVID-19 patients in clinical practice allowed some patients to be prophylactically protected against complications. The preferred treatment algorithm for spontaneous soft tissue hematomas in COVID-19 patients involves a sequential transition from non-invasive to minimally invasive methods for hemostasis.

Key words: *COVID-19, SARS-CoV-2, air leak syndrome, gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, spontaneous soft tissue hematomas, endotheliopathy.*

Введение

Несмотря на то, что COVID-19 занял свое место в ряду сезонных респираторных заболеваний, SARS-CoV-2-индуцированные осложнения по-прежнему остаются проблемой современной медицины. Особенно грозными являются так называемые хирургические осложнения. Со стороны дыхательной системы отмечено развитие газового синдрома (ГС), который включает в себя такие состояния, как пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперитонеум, пневмоперикард, эмфизема мягких тканей и забрюшинного пространства [1, 2]. Развитие ГС происходит как на фоне проведения инвазивной ИВЛ вследствие баротравмы лёгочной ткани, так на фоне формирующегося фиброза лёгочной паренхимы. Непосредственное цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на пневмоциты I, II порядка путём проникновения в клетку через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 типа ($АПФ_2$) является одной из возможных основополагающих причин и подлежит дальнейшему изучению [3]. Оказывая прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла лёгких и желудочно-кишечного тракта с развитием эндотелиопатии, вирус SARS-CoV-2 вызывает развитие системного капилляро-альвеолита и/или гастроэнтероколита. Частота ГС в структуре хирургических осложнений COVID-19 составляет от 1% до 2,4% [4], а летальность в этой группе больных колеблется от 3,2% до 19,4% [5]. Более высокая экспрессия $АПФ_2$ в желудочно-кишечном тракте по сравнению с таковой в дыхательных путях (в 100 раз выше) обусловливает большее количество внелёгочных осложнений у больных COVID-19, среди которых превалируют геморрагические [6].

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место в структуре геморрагических осложнений COVID-19 [7, 8]. Частота их возникновения колеблется от 3,1% до 31,1% [9, 10]. Спонтанные гематомы мягких тканей (СГемМТк) различных анатомических локализаций являются еще одним тяжёлым геморрагическим осложнением с частотой возникновения от 2,7% до 3,9% [11, 12].

При этом до настоящего времени нет комплексного анализа причин развития газовых и геморрагических осложнений COVID-19 с учётом клинико-морфологической и иммуногистохими-

ческой (ИГХ) характеристик, в ключе развития SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии.

Цель исследования – определить оптимальные подходы к диагностике и лечению пациентов с газовыми и геморрагическими осложнениями COVID-19 с учётом данных клинико-лабораторного, инструментального, патоморфологического и иммуногистохимического исследований.

Материалы и методы исследования

С апреля 2020 г. по январь 2024 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и Городской Мариинской больнице получали лечение 213 пациентов с COVID-19, у которых развился ГС. Они составили I группу. Во II группу были включены 332 больных с ЖКК, а в III вошли 39 больных с СГемМТк.

Всем больным осуществлялось взятие парных мазков из носоглотки и ротоглотки. Диагноз COVID-19 подтверждался посредством проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пациентам выполняли следующие инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки (Rg ОГК) и/или компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с целью оценки степени вирусного повреждения лёгочной ткани.

При сборе анамнеза учитывались сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Тяжесть состояния пациентов определялась по шкале NEWS, производилась оценка степени выраженности дыхательной недостаточности (ДН), а также необходимости проведения поддержки функции внешнего дыхания (ФВД) и способа её обеспечения. Учитывались лабораторные маркеры коагуляционных расстройств: уровень тромбоцитов, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер. При КТ ОГК, помимо определения объёма вирусного поражения лёгочной паренхимы, оценивалось наличие ГС, его локализация и объём свободного воздуха.

Лечебная тактика зависела от объёма свободного воздуха и динамики его накопления. В поздние сроки в случае образования респираторных фистул применяли эндоскопическую клапанную бронхоблокацию.

В случае возникновения ЖКК из верхних отделов ЖКТ выполнялось эндоскопическое исследование с целью визуализации и выбора способа воздействия на источник кровотечения.

При образовании СГемМТк у больных COVID-19 для определения объёма гематомы, локализации, экстравазации контрастного вещества выполняли КТ в ангиорежиме. При формировании неосложнённой СГемМТк и отсутствии признаков экстравазации при инструментальном дообследовании проводили консервативное лечение. При наличии признаков экстравазации контрастного вещества применялись рентгенохирургические методы диагностики и лечения (РХМДЛ). При напряженной гематоме, развитии компартмент-синдрома или прорыве последней в брюшную полость с развитием гемоперитонеума прибегали к открытым хирургическим операциям с применением методов механического гемостаза.

На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 в инфекционных отделениях обоих стационаров, для определения факторов, влияющих на развитие ГС и ЖКК, создана модель, включающая 27 параметров. Категорированные показатели представлены в процентах (%), непрерывные — как среднее значение ($\bar{x}$)±стандартное отклонение (σ), дисперсия (σ^2). В дальнейшем путём машинной обработки данных, с учётом значимости критерия $p<0,05$, проводился многофакторный анализ. Методом бинарной логистической регрессии в случае развития ГС у больных COVID-19 были отобраны 9 факторов-переменных. У пациентов с ЖКК отобраны 5 наиболее значимых факторов. Для каждого фактора рассчитывалась экспонента (λ), отношение шансов (OR), стандартная ошибка отклонения шансов (S), 95% доверительный интервал (CI). Статистические расчёты выполнялись в программе IBM SPPS Statistics version 23. Расчёт CI для (λ) и (AUC) проводился при помощи нормализующего преобразования Yeo-Johnson. Анализ качества (AUC) построенных моделей выполнен с помощью ROC-кривой.

Микропрепараты из материала, полученного при аутопсии, окрашивали гематоксилином-эозином и по Маллори. При первичном осмотре производили диагностический поиск коллагеновых и эластичных волокон, фибрина, тучных клеток, гликозаминогликанов, гиалиновых мембран. При гистологическом соответствии клиническому диагнозу осуществляли дальнейшее иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием моноклональных антител к рецепторам CD31 (JC70, Cell marque), CD34 (QBend 10, Dako), CD68 (KP-1, Cell marque), фактору фон Виллебранда (vWF, Polyclonal, Dako) и SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody, 1A9, Genetex).

Морфологические исследования проводились на микроскопе OLYMPUS CX 43 (Olympus, Япония) при ув. ×40, ×100, ×200, ×400 со сканированием препаратов на сканере KFbio MagScanner KF-PRO-400 с созданием архива изображений.

Анализ полученных данных и обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows и с помощью лицензированной программы Biostat. Статистический уро-

вень значимости (p-value) <0,05 рассчитывался с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни.

Результаты исследования

Возрастная категория больных определялась согласно международной классификации ВОЗ от 2024 г. В I группе преобладали пациенты зрелого и среднего возраста (до 59 лет) — 164 (77%) больных; во II и III группах большую часть составили больные старшей возрастной группы (от 60 до 89 лет) и долгожители (от 90 лет и старше) (табл. 1).

В большинстве случаев больные поступали в стационар первую неделю с момента появления первых симптомов заболевания COVID-19 (табл. 2).

У всех больных имелись сопутствующие заболевания. При этом у большинства отмечено сочетание 2 и более заболеваний (табл. 3).

Оценку тяжести состояния пациентов проводили по балльной шкале NEWS. В основном наблюдали пациентов, набравших более 4 баллов, что свидетельствовало о нестабильности их состояния (табл. 4).

Степень ДН коррелировала с тяжестью состояния по шкале NEWS. Следует отметить, что у больных II и III групп наблюдали ДН, соответствующую I и II степени, которая, в свою очередь, была сопоставима с объёмом поражения лёгких, выявленным при КТ органов грудной клетки (табл. 5).

Из 213 больных с ГС СКТ ОГК выполнена 184 пациентам (86,4%). У 29 (13,6%) пациентов исследование не выполнено ввиду тяжести состояния и невозможности транспортировки в кабинет СКТ. Из 332 больных с ЖКК СКТ ОГК проведена у 263 (79,2%). В группе пациентов с СГемМТк СКТ ОГК выполнена 39 больным, что составило 100% случаев. Исследование проводилось на спиральном компьютерном томографе General Electric Optima CT660 с трубкой Perfomix 40, со скоростью реконструкции изображений до 55 кадр/с. Формулировка заключения КТ-исследования осуществлялась в соответствии с рекомендациями RSNA/ACR/BSTI/ESR-ESTI (табл. 6).

У пациентов I группы наблюдалась противоположная тенденция, заключающаяся в отсутствии очевидной прямопропорциональной связи между степенью ДН и объёмом инфильтративных изменений в лёгких. Вероятной причиной данного несоответствия является непосредственное цитотоксическое действие вируса на пневмоциты на фоне его высокой вирулентности без развития привычной фиброзной перестройки. По всей вероятности, не исключается специфическое поражение альвеоцитов вирусом SARS-CoV-2.

Больным применяли различные способы обеспечения ФВД (табл. 7).

Далее был проведен анализ лабораторных показателей, которые в той или иной мере могли влиять на развитие ГС, ЖКК и СГемМТк у больных COVID-19. У пациентов I группы отмечались следующие изменения в анализах крови: уровень лейкоцитов не имел значимой ценности при формировании ГС, в клиническом анализе крови у пациентов данной группы отмечались как лейкопения, так и лейкоцитоз. Более значимым критерием

Таблица 1

Частота развития ГС, ЖКК и СГемМТк в зависимости от возраста больных

Осложнение	Возраст			
	До 59 лет (зрелый и средний возраст)	От 60 до 89 лет (старшая возрастная группа)	От 90 лет и более (долгожители)	Средний возраст ($\bar{x} \pm \sigma$; σ^2)
ГС, n = 213	164 (77,0%)	47 (22,0%)	2 (1,0%)	44,32±18,22; 331,98
ЖКК, n = 332	112 (33,7%)	209 (62,9%)	11 (3,3%)	64,34±16,74; 281,26
СГемМТк, n = 39	13 (33,3%)	25 (64,1%)	1 (2,6%)	62,8 ± 19,1; 364,2

Таблица 2

Сроки госпитализации пациентов с ГС, ЖКК и СГемМТк в зависимости от начала COVID-19

Сроки госпитализации от начала заболевания	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	СГемМТк, n = 39
До 7 сут	85 (39,9%)	179 (53,9%)	21 (53,9%)
7 — 14 сут	83 (38,9%)	105 (31,6%)	16 (41,0%)
15 — 22 сут	45 (21,1%)	23 (6,9%)	2 (5,1%)
Более 23 сут	—	25 (7,5%)	—
Среднее значение, (сутки)	$\bar{x}$ = 8,9±5,5; σ^2 = 30,9	**x** = 8,3±8,8; ^{2} = 77,8	**x** = 6,9±**4,6;** ^{2} = 20,9

Таблица 3

Структура сопутствующих заболеваний у больных ГС и геморрагическими осложнениями COVID-19

Сопутствующие заболевания	Осложнение		
	ГС, n=213	ЖКК, n=332	СГемМТк, n=39
ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз	27(12,7%)	189 (56,9%)	23 (58,9%)
ИБС: Постинфарктный кардиосклероз	19 (8,9%)	37 (11,1%)	1 (2,6%)
Артериальная гипертензия	102 (47,9%)	195 (58,7%)	20 (51,3%)
Фибрилляция предсердий и другие формы аритмий	18 (8,5%)	48 (14,5%)	5 (12,8%)
Хроническая сердечная недостаточность	69 (32,4%)	84 (25,3%)	11 (28,2%)
Сосудистая патология головного мозга	41 (19,3%)	125 (37,7%)	10 (25,6%)
Диффузно-узловое поражение щитовидной железы	–	23 (6,9%)	4 (10,3%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	24 (11,3%)	19 (5,7%)	6 (15,4%)
Бронхиальная астма	6 (2,8%)	14 (4,2%)	4 (10,3%)
Туберкулёз лёгких в анамнезе (ремиссия)	–	3 (0,9%)	–
Перенесённые операции на желудке (в анамнезе)	2 (1%)	17 (5,1%)	–
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	46 (21,6%)	28 (8,4%)	1 (2,6%)
Жёлчнокаменная болезнь	24 (11,3%)	60 (18,1%)	14 (35,9%)
Мочекаменная болезнь	8 (3,8%)	42 (12,7%)	3 (7,7%)
Сахарный диабет 1 типа	4 (1,9%)	7 (2,1%)	–
Сахарный диабет 2 типа	30 (14%)	70 (21,1%)	7 (17,9%)
Хроническая почечная недостаточность 3–4 ст.	19 (8,9%)	32 (2,6%)	1 (2,6%)
Хроническая почечная недостаточность 5 ст.	5 (2,3%)	27 (9,6%)	2 (5,1%)
ХВГ В	7 (3,3%)	7 (2,1%)	–
ХВГ С	19 (8,9%)	7 (2,1%)	–
Цирроз печени	3 (1,4%)	28 (8,4%)	–
ВИЧ-инфекция	–	6 (1,8%)	–
Ожирение	87 (40,8%)	97 (29,2%)	6 (15,4%)
Беременность	11 (5,1%)	10 (3,0%)	6 (15,4%)

Таблица 4

Степень тяжести состояния пациентов с COVID-19-ассоциированным ГС, ЖКК и СГемМТк по балльной шкале NEWS

NEWS, баллы	Осложнение		
	ГС, n=213	ЖКК, n=332	СГемМТк, n=39
0–4	60 (28,2%)	143 (43,1%)	16 (41%)
5–6	73 (34,3%)	111 (33,4%)	12 (30,8%)
≥7	80 (37,6%)	78 (23,5%)	11 (28,2%)

Таблица 5

Степень ДН пациентов с газовыми и геморрагическими осложнениями COVID-19

Степень ДН	Осложнение		
	ГС, n=213	ЖКК, n=332	СГемМТк, n=39
0–I	70 (32,8%)	190 (57,2%)	13 (33,3%)
II	65 (30,5%)	74 (22,3%)	12 (30,8%)
III	78 (36,7%)	68 (20,5%)	14 (35,9%)

Таблица 6

Степень поражения лёгочной паренхимы по данным СКТ органов грудной клетки

Степень поражения лёгких	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	СГемМТк, n = 39
КТ 0 – 1	81 (44,0%)	104 (39,5%)	10 (25,6%)
КТ 2	43 (23,4%)	66 (25,1%)	8 (20,5%)
КТ 3	47 (25,5%)	46 (17,5%)	9 (23,1%)
КТ 4	13 (7,1%)	47 (17,9%)	12 (30,8%)
Всего	184 (100%)	263 (100%)	39 (100%)

Таблица 7

Способ обеспечения функции внешнего дыхания

Способ обеспечения ФВД	Осложнение		
	ГС, n = 213	ЖКК, n = 332	**СГемМТк**, n = 39
Без O_2	33 (15,5%)	117 (35,2%)	7 (17,9%)
НИВЛ	86 (40,4%)	38 (11,4%)	4 (10,3%)
ВПО	53 (24,9%)	61 (18,4%)	21 (53,8%)
ИВЛ	40 (18,8%)	109 (32,8%)	4 (10,3%)
ЭКМО	1 (0,5%)	7 (2,1%)	3 (7,7%)
Всего	213 (100%)	332 (100%)	39 (100%)

являлось повышение СРБ: у 38 пациентов (17,8%) уровень СРБ находился в пределах референтных значений, у 175 (82,2%) пациентов отмечалось повышение СРБ выше 10 мг/л, а у 12 (5,6%) больных отмечалось выраженное повышение СРБ (выше 300 мг/л). Среднее СРБ составило $\bar{x}$ = 110,1±90,9; σ^2 = 8262,7. Повышение ИЛ-6 свидетельствовало о запуске механизма продукции цитокинов, при этом у 73 (34,3%) пациентов ИЛ-6 находился в пределах нормальных значений, у 140 (65,7%) пациентов ИЛ-6 составил более 10 пг/мл, при этом у 30 (14%) больных был отмечен подъём ИЛ-6 выше 200 пг/мл, что являлось одновременно с повышением СРБ неблагоприятным прогностическим признаком из-за тенденции к развитию цитокинового шторма. Средний уровень ИЛ-6 составил $\bar{x}$ = 73,8±116; σ^2 = 13461,2. Также важное прогностическое значение имело определение D-димера: у 52 (24%) пациентов — менее 400 нг/мл, у 162 (76%) больных — более 400 нг/мл. Средний уровень D-димера составил $\bar{x}$ = 1238,2±1647,8; σ^2 = 2715341,1.

Тромбоцитопения выявлена у большинства пациентов II группы — у 153 (46,1%) больных, а у 35 (10,5%) пациентов наблюдался тромбоцитоз, тромбоциты в N — 144 (43,4%). Среднее значение тромбоцитов ($\times 10^9$/л) составило $\bar{x}$ = 219,1±141,4; σ^2 = 20005,5. В III группе наличие тромбоцитопении установлено у 17 (43,7%), тромбоцитоз встречался у 6 (15,4%), нормальное содержание тромбоцитов отмечено у 16 (41,0%) пациентов. Среднее значение тромбоцитов составило $\bar{x}$ = 245,9±141,6; σ^2 = 20060,5. При этом в коагулограмме у большинства больных II и III группы была отмечена нормокоагуляция: во II группе — у 283, что составило 85,2%, среднее значение МНО соответствовало $\bar{x}$ = 1,43±1,01; σ^2 = 1,13; в III группе — у 31 пациента (79,5%), среднее значение МНО соответствовало $\bar{x}$ = 1,32 ± 0,56; σ^2 = 0,32. По уровню АЧТВ (с) в большинстве случаев наблюдался вариант нормы: во II группе у 201 (60,5%), $\bar{x}$ = 41,9±29,9; σ^2 = 899,4; в III группе — у 20 (51,3%), $\bar{x}$ = 35,04±9,79; σ^2 = 95,74. По уровню фибриногена отмечалась разнонаправленная динамика, свидетельствующая о воспалительных процессах, статистически значимой гипофибриногенемии не выявлено. Среднее значение фибриногена (г/л) во II группе соответствовало $\bar{x}$ = 4,81±1,95; σ^2 = 3,81, в III группе составило $\bar{x}$ = 4,2±1,8; σ^2 = 3,24. Помимо лабораторных признаков, свидетельствующих о склонности к геморрагическим событиям, выявлены лабораторные маркеры, характерные для тромбообразования. Эту особенность отметили многие авторы научных публикаций, посвящённых новой коронавирусной инфекции [8]. В преобладающем большинстве случаев установлено повышение уровня D-димера (нг/мл) у пациентов с геморрагическими осложнениями COVID-19: во II группе — у 187 (56,5%), $\bar{x}$ = 2017,8±2578,9; σ^2 = 6651153,9; в III группе — у 26 (66,7%), $\bar{x}$ = 3547,6±12350,4; σ^2 = 152532889,6. По септическим протоколам проходили лечение в I группе 51 (23,9%) пациент, во II группе — 62 (18,7%) пациента, в III группе сепсис был выявлен у 14 (35,9%) больных.

В процессе диагностики возникала необходимость в определении интегративных показателей, способствующих возникновению газовых осложнений и геморрагического события. На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 в инфекционных отделениях обоих стационаров, была создана модель, построенная путём бинарной логистической регрессии. При ГС включены 9 предикторов ($p<0,05$): возраст ($\lambda=1,078$, OR-1,077, S-0,017, 95% CI 1,046–1,1104), индекс массы тела ($\lambda=1,647$, OR-1,647, S-1,062, 95% CI 0,466–5,823), преморбидный фон ($\lambda=2,945$, OR-1,688, S-0,072, 95% CI 1,633–2,085), состояние иммунитета ($\lambda=0,867$, OR-0,864, S-0,609, 95% CI 0,217–3,439), объём поражения лёгких по СКТ ($\lambda=1,128$, OR-0,689, S-0,175, 95% CI 0,420–1,132), уровень СРБ ($\lambda=0,994$, OR-0,993, S-0,003, 95% CI 0,987–1,000), ИЛ-6 ($\lambda=1,005$, OR-1,005, S-0,003, 95% CI 0,999–1,011), D-димера ($\lambda=1,000$, OR-0,999, S-0,001, 95% CI 0,999–1,000), проведение респираторной поддержки ($\lambda=0,948$, OR-0,822, S-0,594, 95% CI 0,199–3,391). AUC=0,97 (OR-1,001, S-0,0003, 95% CI 0,951–0,987), что указывает на хорошую прогностическую способность модели. Разработанная модель прогнозирования риска развития газового синдрома у больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (Евразийский патент на изобретение № 044501 от 30.08.2023) [13] имела чувствительность 69,8%, специфичность — 73,6% и точность — 69,3%. В случае развития ЖКК предикторами с уровнем значимости ($p<0,05$) являлись: ИВЛ ($\lambda=0,457$, OR-1,525, S-0,108, 95% CI 0,227–0,926), объём поражения лёгких по СКТ ($\lambda=1,427$, OR-1,401, S-0,124, 95% CI 1,253–2,589), нарушение сердечного ритма ($\lambda=2,567$, OR-2,567, S-0,431, 95% CI 1,100–5,995), ($\bar{x}$) значение D-димера ($\lambda=1,525$, OR-1,525, S-0,108, 95% CI 1,236–1,882), ($\bar{x}$) значение АЧТВ ($\lambda=1,02$, OR-1,021, S-0,006, 95% CI 1,009–1,033). AUC=0,78 (OR-3,55, S-0,62, 95% CI 0,714–0,840), что указывает на хорошую прогностическую способность модели. Разработанная модель прогнозирования риска развития кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024) [14] имела чувствительность 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%. Эти модели могут быть использованы для динамического наблюдения на разных этапах течения коронавирусной инфекции и не только способствуют прогнозированию, но и позволяют путём проведения своевременной корректировки лечебно-диагностических мероприятий предотвратить развитие осложнений, что делает их перспективными для применения в клинической практике.

Среди пациентов I группы у 189 (88,7%) больных были зарегистрированы изолированные формы газовых осложнений, у 24 — сочетание нескольких патологических состояний (рис. 1).

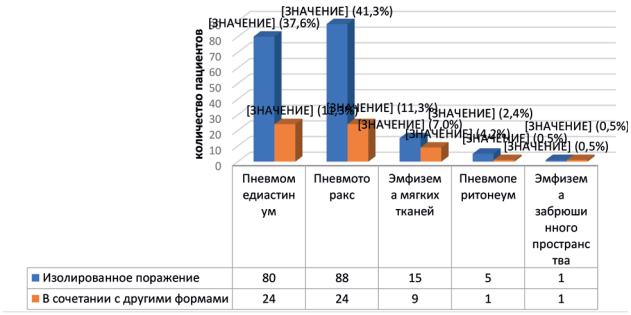

Рис. 1. Структура изолированных и сочетанных форм ГС у больных COVID-19 (n=213)

В наибольшем проценте случаев был выявлен пневмоторакс и синдром Хаммана в сочетании с другими проявлениями ГС.

Что касается пациентов II группы с ЖКК из верхних отделов ЖКТ, то в качестве источника в абсолютном большинстве случаев были острые или хронические язвы желудка и/или 12-перстной кишки — 173 (52,1%) больных (рис. 2).

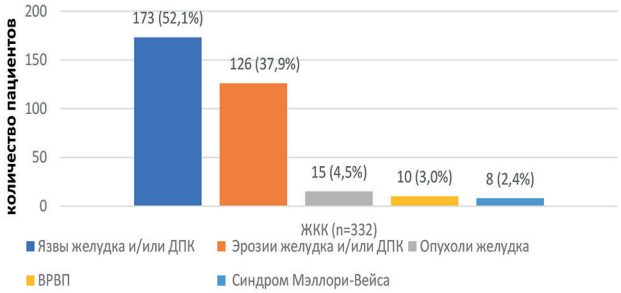

Рис. 2. Источник ЖКК у пациентов COVID-19

По интенсивности кровотечения в основном наблюдалось неактивное кровотечение (рис. 3).

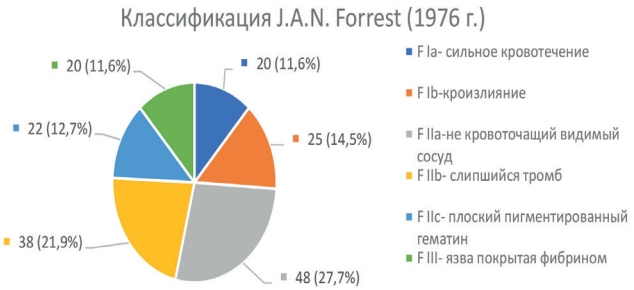

Рис. 3. Распределение больных COVID-19 в зависимости от интенсивности ЖКК из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ

У большинства больных III группы СГемМТк локализовались в пределах передней брюшной стенки (рис. 4).

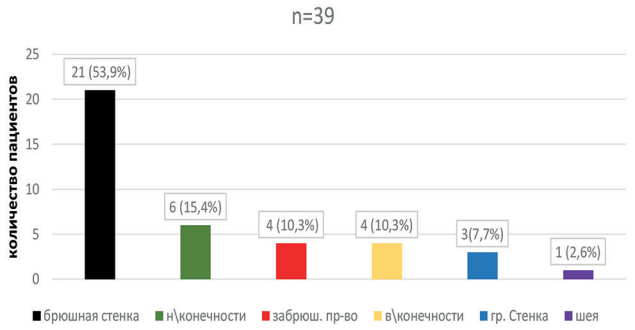

Рис. 4. Локализация СГемМТк у больных COVID-19

По данным СКТ с контрастированием, объём СГемМТк варьировал в больших пределах: от 200 до 500 мл — у 20 (51,3%), от 500 до 1500 мл — у 10 (25,6%), более 1500 мл — у 9 (23,1%) пациентов.

По степени тяжести кровопотери больные распределились следующим образом (табл. 8).

Таблица 8

Степень тяжести кровопотери у пациентов с ЖКК из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ и СГемМТк

Степень тяжести кровопотери	Осложнение	
	ЖКК, n = 173 (А.И. Горбашко, 1974)	СГемМТк, n = 39 (индекс Альговера)
Лёгкая	57 (32,9%)	6 (15,4%)
Средняя	67 (38,7%)	12 (30,8%)
Тяжёлая	49 (28,3%)	21 (53,8%)

В I группе у 46,5% больных выполнено дренирование плевральной полости по Бюлау с активной аспирацией. Дренирование переднего средостения было выполнено в 19,2% случаев, заднего средостения у 4,2% пациентов. В связи с образованием бронхоплеврального свища у 5,6% больных проведена клапанная бронхоблокация.

Во II группе эндоскопический гемостаз выполнен у 141 (42,5%) пациента. При эндоскопических методах остановки гастродуоденального кровотечения в основном применяли комбинированные методики. В зависимости от способа гемостаза и его эффективности больные распределились следующим образом (табл. 9).

Гемостаз был достигнут в 91,1% случаев. У 9,9% больных возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был успешным у всех больных. Необходимо отметить, что у 188 (56,6%) больных применялись консервативные способы остановки кровотечения, рецидив возник только у 2 (0,6%) пациентов.

Следует отметить, что спонтанные кровотечения в мягкие ткани, приводящие к образованию объёмных гематом, до пандемии новой коронавирусной инфекции встречались крайне редко. Что касается тактики лечения данной категории больных, то эта проблема остаётся предметом дискуссий. В исследовании при формировании неосложнённой СГемМТк и отсутствии признаков экстравазации при СКТ в ангиорежиме прибегали к консервативному лечению. В случае осложнённого течения СГемМТк, а именно при напряженной гематоме, компартмент-синдроме или прорыве

Таблица 9

Способы гемостаза у больных COVID-19 с ЖКК, n=332

Способ гемостаза	Число больных		Рецидив ЖКК	
	абс. число	% к итогу	абс. число	% к итогу
Эндоскопическое лигирование	2	0,6	—	—
Эндоскопическое клипирование	45	13,6	9	2,7
Инъекционный гемостаз	14	4,2	4	1,2
Комбинированный (инъецирование, клипирование)	70	21,1	15	4,5
Комбинированный (инъецирование, обработка гемоблоком)	4	1,2	—	—
Комбинированный (аргоноплазменная коагуляция, обработка гемоблоком)	1	0,3	1	0,3
Обработка гемоблоком	2	0,6	—	—
Комбинированный (инъецирование, аргоноплазменная коагуляция, обработка гемоблоком)	3	0,9	1	0,3
Рентгено-хирургические методы диагностики и лечения	2	0,6	—	—
Лапаротомия, прошивание кровоточащего сосуда	1	0,3	1	0,3
Консервативные мероприятия	188	56,6	2	0,6
Итого:	332	100	33	9,9

последней в брюшную полость прибегали к открытым хирургическим операциям с применением методов механического гемостаза. При наличии признаков экстравазации контрастного вещества проводили рентгенохирургические методы диагностики и лечения (РХМДЛ) (рис. 5).

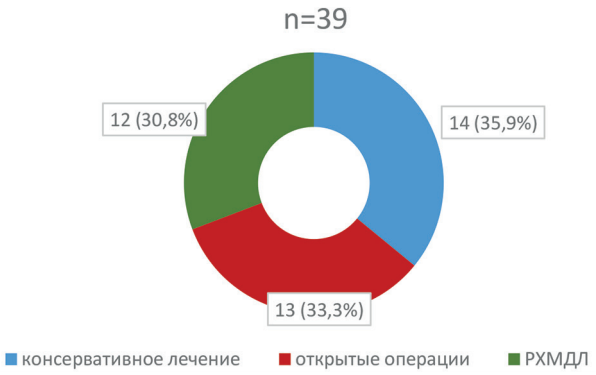

Рис. 5. Способы обеспечения гемостаза у больных COVID-19, осложненной СГемМТк

Летальность в I группе составила 20,2% (43 пациента). Синдром полиорганной недостаточности (СПОН), резвившийся вследствие тяжёлого течения COVID-19, был зафиксирован у 25 больных (11,7%), тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) как осложнение течения COVID-19 — у 8 (3,8%), ОНМК — тоже у 8 (3,8%), ОИМ — у 2 (0,9%). Во II и III группах летальность составила 37,9% и 48,7% соответственно. Причиной летальных исходов был СПОН, респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Особый интерес представляют результаты ИГХ-исследования тканей лёгких и из устья источников геморрагий с моноклональными антителами к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) и фактору фон Виллебранда (vWF). Во всех группах наблюдались выраженные альтернативные изменения сосудистого русла. Помимо тромбоза, определялся васкулит, десквамация эндотелия. В большинстве случаев периваскулярно отмечалась неравномерная лимфоцитарная (CD3+, CD8+) инфильтрация, определялись скопления CD68+ макрофагов. Повышенная экспрессия vWF свидетельствовала об активации эндотелиоцитов, что способствовало повреждению/дисфункции и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою эндотелия с последующей агрегацией. Выраженные клеточные деструктивные изменения могли способствовать развитию ЖКК и СГемМТк при COVID-19. ИГХ-картина свидетельствовала о непосредственном цитопатическом воздействии SARS-CoV-2, определяющим ремоделирование сосудистой стенки. При ИГХ-исследовании эндотелия сосудов, в том числе десквамированного, с антителами к спайковому S-белку SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) установлена положительная реакция, что свидетельствовало о прямом поражении SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток (рис. 6).

Молекула рецептора CD31 играет роль механосенсора, стабилизируя при этом структуру эндотелиальных клеток, принимает участие в трансмиграции лейкоцитов, моноцитов, ангиогенезе, активации интегринов. При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к CD31 рецепторам эндотелиоцитов в просвете сосудов лёгочной ткани и из устья геморрагий выявлен множественный десквамированный эндотелий, представленный в виде эндотелиальных тромбов в просвете сосудов и за пределами сосудистой стенки. Местами у сосудистой стенки отсутствовал эндотелиальный слой, что могло привести к деструкции сосудистой стенки и развитию геморрагий при COVID-19 (рис. 7).

CD34 белок экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов, отвечает за межклеточную адгезию и способствует проницаемости стенки сосуда. ИГХ-исследование с моноклональными антителами

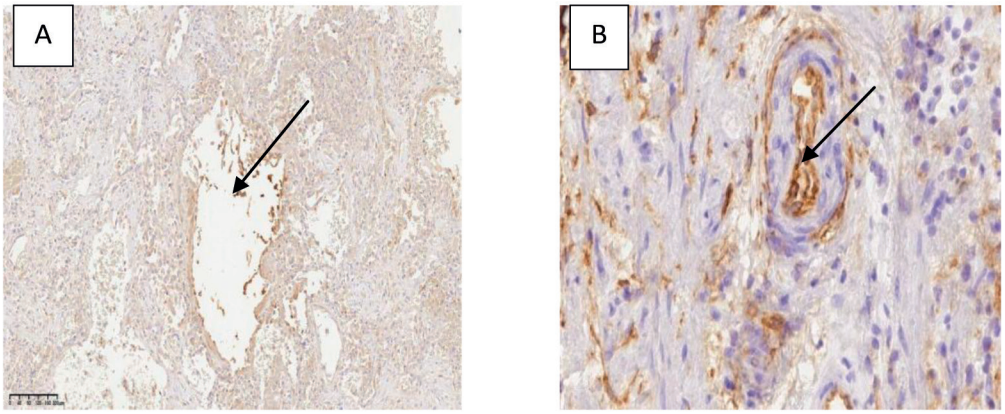

Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody). Выявлен эндотелий, поврежденный вирусом, в том числе десквамированный в просвет сосудов (указан стрелкой): А — эндотелий, повреждённый вирусом, сосуд лёгочной ткани, ув. ×200; В — эндотелий, повреждённый вирусом, сосуд в стенке кишечника, ув. ×200

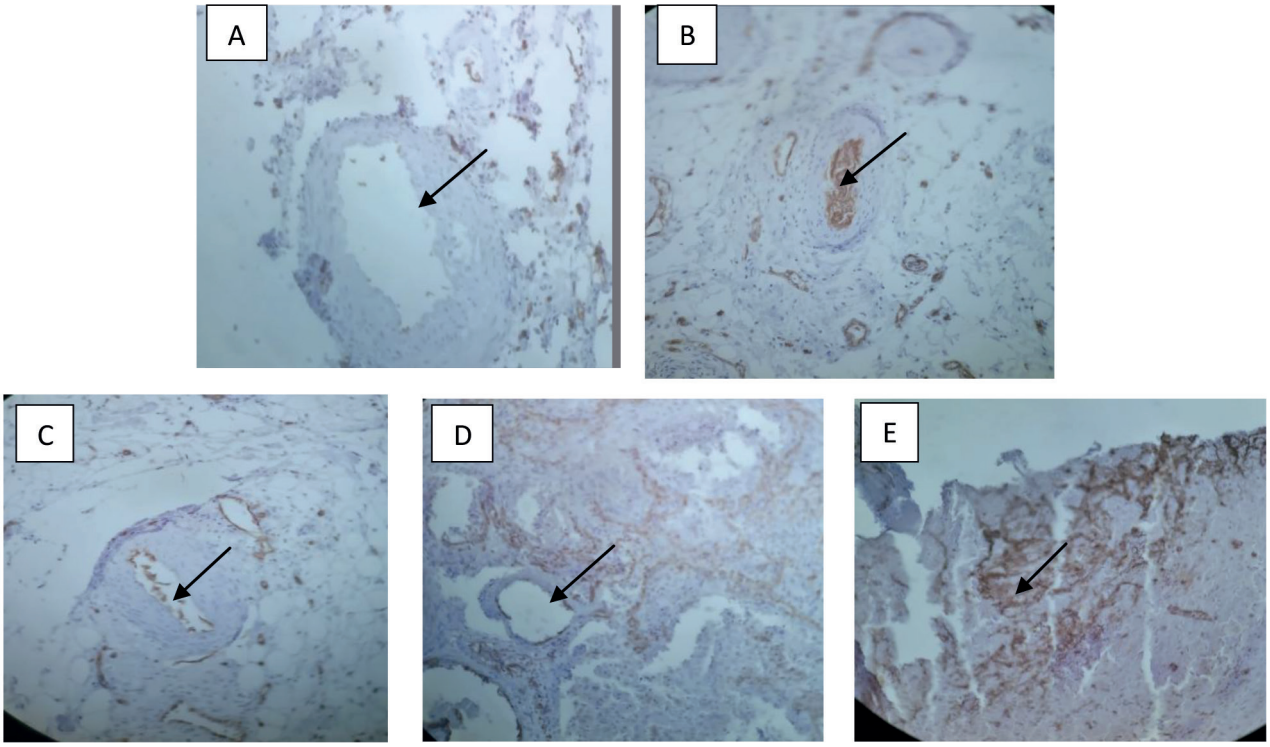

Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD 31 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. Окрашенный в коричневый цвет эндотелий (указан стрелкой): A — стенка сосуда (мягкие ткани) с деструкцией монослоя эндотелия, ув. ×200; B — эндотелиальный тромб в просвете сосуда (мягкие ткани), ув. ×100; C — альтерация эндотелия (мягкие ткани), ув.×100; D — частично лишённая эндотелия внутренняя выстилка сосуда (лёгочная ткань), ув. ×100; E — множественные десквамированные эндотелиальные клетки находятся в интерстициальном пространстве (стенка кишки), ув. ×100

к CD34 рецепторам показывает слущенный эндотелий, что сопровождается увеличением числа периваскулярных клеток в адвентиции сосудов (рис. 8).

Повышенная экспрессия фактора Виллебранда (vWF) в просвете сосудов является маркером активации и повреждения эндотелия. Вызванное цитокинами или другими медиаторами воспаления повреждение клеточной стенки приводит к выраженным изменениям функции эндотелия и усилению экспрессии молекул адгезии. В норме vWF депонирован в специальных цитоплазматических включениях эндотелиальных клеток — тельцах Вейбеля — Паладе и представляет собой адгезивный протеин, который опосредует начальную адгезию тромбоцитов в месте повреждения стенки сосуда. vWF связывается с тромбоцитами и обеспечивает их агрегацию. Сверхкрупные мультимеры vWF, фиксированные к поверхности эндотелиальных клеток и/или субэндотелиальных структур, переходят из глобулярной в нитевидную конформацию и приобретают высокую степень тромбогенности за счёт открытия активных

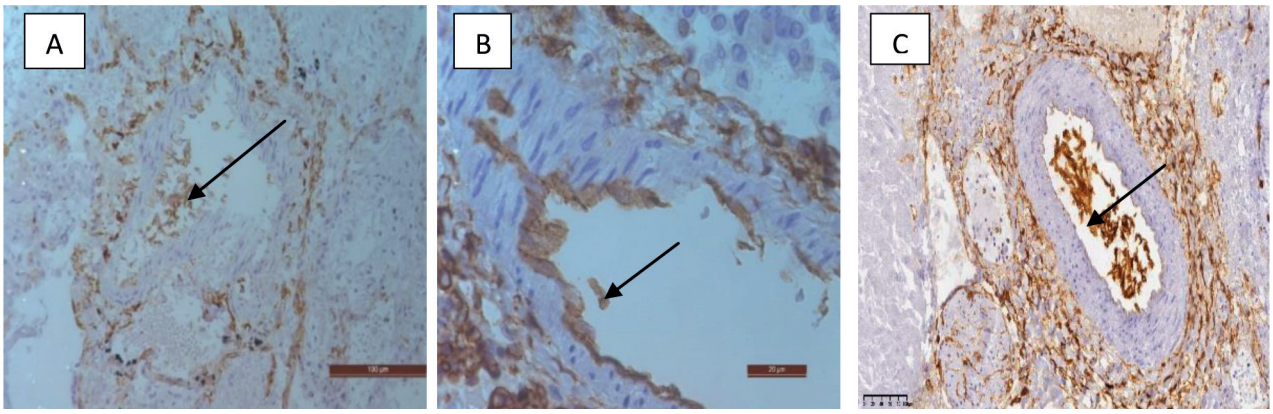

Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD34 рецепторам. Слущенный эндотелий в просвете сосудов (указан стрелкой). Увеличение числа периваскулярных клеток в адвентиции сосудов: A, C — ув. ×100, B — ув. ×200

адгезивных эпитопов [11]. Данный феномен был отмечен при ИГХ-исследовании, на микропрепаратах определяется vWF, окрашенный в коричневый цвет, и тромбоциты, которые, в свою очередь, располагаются на эндотелиальной основе вместо монослоя эндотелия, местами с формированием микротромбов в просвете сосудов (рис. 9).

CD 68 рецепторы экспрессируются на поверхности моноцитов, которые, в свою очередь, отвечают за врожденный иммунитет. При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к CD68 рецепторам выявлены скопления CD68+ моноцитов периваскулярно, что указывает на провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии при COVID-19 (рис. 10).

Окрашивание по Маллори позволило заметить начальные явления формирующегося фиброза в виде скоплений коллагеновых волокон. Обращали на себя внимание повышенное скопление эритроцитов и нейтрофильная инфильтрация ткани (рис. 11A, 11B). При окраске гематоксилин-эозином определялись васкулит и диапедезные кровоизлияния (рис. 11C).

Обнаруженные изменения свидетельствуют о триггерном механизме в развитии SARS-CoV-2 ассоциированных хирургических осложнений, таких как: ГС, ЖКК и СГемМТк. На препаратах повсеместно как в тканях лёгких, так и в тканях ЖКТ определяется периваскулярный фиброз разной степени зрелости и умеренный васкулит, который, в свою очередь, возникает из-за прогрессирующей эндотелипатии. Данный факт подтверждается результатами ИГХ-исследований с моноклональными антителами к CD31, CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов.

На провоспалительный фактор в развитии эндотелипатии указывают скопления периваскулярно CD68+ моноцитов, выявленных при ИГХ-исследовании. Косвенно перенесенный периваскулярный воспалительный процесс также подтверждается при окраске препаратов по Маллори, при которой выявляются множественные коллагеновые волокна различной степени зрелости. Повышенная внутрисосудистая экспрессия vWF, выявленная при ИГХ-исследовании, подтверждает факт десквамации эндотелия сосудов при COVID-19. В случае развития ГС при COVID-19 выявляется множественный микротромбоз, который подтверждается повышенной экспрессией vWF.

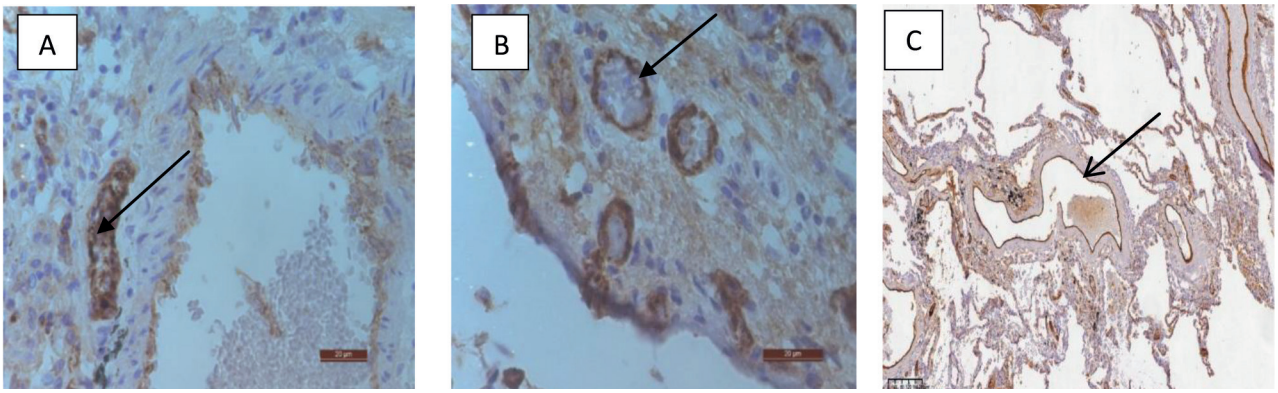

Рис. 9. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к vWF (фактор Виллебранда). Гиперэкспрессия vWF в стенках кровеносных сосудов при COVID-19 (указана стрелками): A, B — ув. ×200, C — ув. ×100

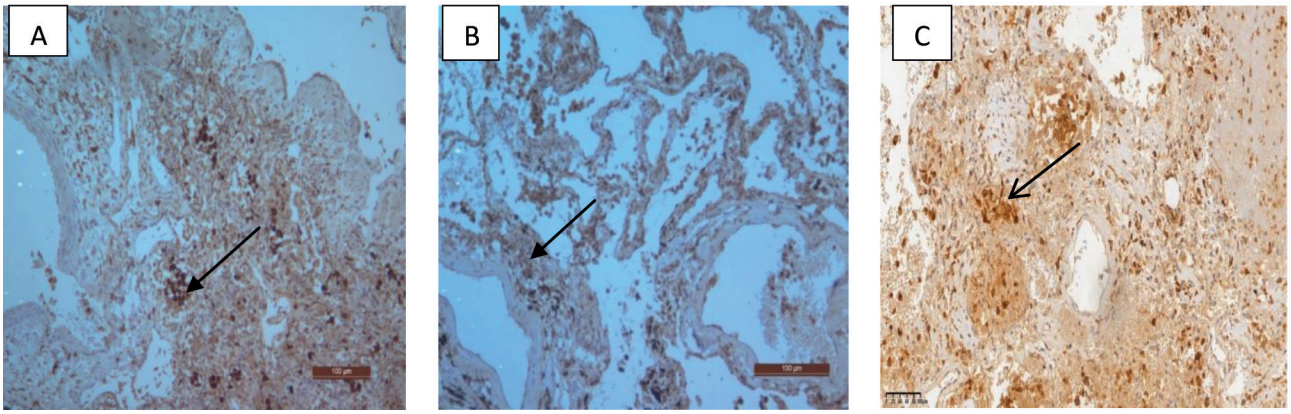

Рис. 10. Иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к CD68. Скопления моноцитов указаны стрелками, ув. ×200

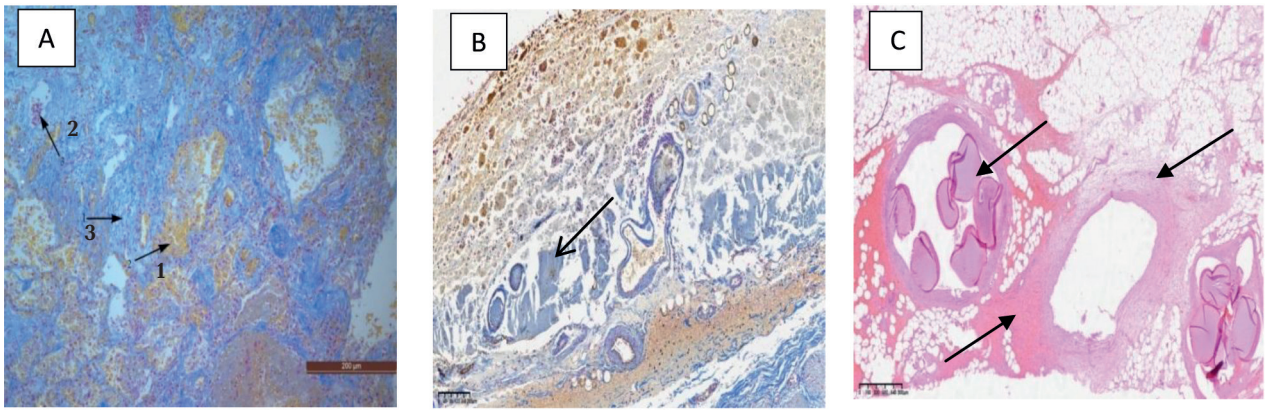

Рис. 11. Стандартные методы окраски препаратов по Маллори и гематоксилин-эозином: А — окрашивание препарата лёгочной ткани по Маллори. Исходное × 40. Обнаруженные изменения указаны стрелками; 1 — разрастание коллагеновых волокон, 2 — скопление агрегатов эритроцитов, 3 — полиморфноядерные нейтрофилы; В — окрашивание препарата стенки 12-перстной кишки, окрашивание по Маллори. Исходное ув. ×100. Стрелкой указаны коллагеновые волокна. Интенсивность окраски синим цветом определяется степень зрелости соединительной ткани. Большое количество слабо окрашенной соединительной ткани говорит о наличии неоформленной соединительной ткани в стенки кишки; С — препарат мягких тканей забрюшинной клетчатки больной COVID-19 со спонтанным ретроперитонеальным кровотечением из веточки *arteria ileocolica*, остановленным при помощи метода РХМДЛ, окрашивание гематоксилин-эозином. Исходное ув. ×40. Стрелками указаны: «эндосферы» в просвете сосудов, локально с пристеночными тромбами. Умеренный васкулит. Периваскулярные диапедезные кровоизлияния

Обсуждение

COVID-19 даже после завершения пандемии продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины. Разнонаправленность механизмов и точек приложения вируса SARS-CoV-2 обусловливает вариабельность тяжёлых хирургических осложнений: ГС, ЖКК, СГемМТк. Они возникали на поздних сроках заболевания.

Подавляющему большинству пациентов требовалось проведение кислородной поддержки, начиная с НИВЛ вплоть до ИВЛ с подключением ЭКМО. Наличие отягощённого преморбидного фона, поздние сроки обращения за медицинской помощью, явления иммунодефицита являлись предикторами более тяжёлого течения заболевания и большего риска развития осложнений.

При лабораторном обследовании обращали на себя внимания факторы повышенного тромбообразования (повышение D-димера), провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), острофазовых белков (СРБ).

Внедрение в клиническую практику оригинальных способов прогнозирования риска развития газового синдрома у больных COVID-19 с чувствительностью 70% и способов прогнозирования риска развития кровотечения с чувствительностью 64% позволили успешно профилактировать развитие ГС, ЖКК.

Внедрение алгоритмов лечения пациентов позволило снизить летальность до 17% от общего числа пациентов с резвившимся ГС.

Повышенная экспрессия рецепторов CD31 и CD34 у пациентов с COVID-19, которые являются механосенсорами, отвечающими за стабилизацию эндотелия, служат маркером, подтверждающим слущивание последнего с образованием дефектов в эндотелиальном монослое. В свою очередь, повышенная экспрессия vWF свидетельствует об адгезии тромбоцитов на субэндотелиальной основе с образованием микротромбов, что подтверждается повышением уровня D-димера у большинства больных без явных клинических признаков сосудистого тромбоза. При коррекции лечебной тактики с учётом клинических рекомендаций, доза низкомолекулярных гепаринов может быть увеличена, что, в свою очередь, может приводить к деградации сосудистых пристеночных микротромбов и способствовать разрушению стенки сосуда с развитием СГемМТк. Повышенное количество CD68+ моноцитов периваскулярно указывает на провоспалительный триггерный механизм в развитии эндотелиопатии.

ИГХ-исследования к CD31, CD34, CD68 и vWF отображают альтерацию монослоя эндотелия. В случае развития газового синдрома одним из ключевых факторов является формирование эндотелиальных микротромбов. Действие вируса SARS-CoV-2 приводит к деградации эндотелиального монослоя, способствуя деструкции сосудистой стенки и развитию клинически значимых геморрагических событий.

Выводы:

1. Прямой цитопатический эффект действия вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты у больных

COVID-19 является одним из универсальных механизмов развития ГС, ЖКК и СГемМТк, приводя к деструкции сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя.

2. Шкалы риска развития газового синдрома и гастродуоденальных кровотечений у больных COVID-19, обладая высокой чувствительностью, позволяли прогнозировать газовые и геморрагические осложнения, своевременно назначать (усиливать) патогенетически обоснованную медикаментозную терапию и тем самым снижать риски развития тяжёлых осложнений.

3. Выбор стратегии лечения и метода гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях у больных COVID-19, несмотря на наличие эндотелиальной дисфункции, не отличается от общепринятых способов остановки ЖКК.

4. Предпочтительным лечебным алгоритмом при SARS-CoV-2-ассоциированных СГемМТк является последовательный переход от неинвазивных к минимально инвазивным методикам остановки кровотечений в мягкие ткани. Открытые хирургические вмешательства, направленные на механическую остановку кровотечения, проводятся в случаях осложненного течения СГемМТк.

Литература

1. Сазонов, К.Н. «Газовый синдром» при закрытой травме груди / К.Н. Сазонов, А.А. Васильев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 1985 Февраль. — Т. 134, № 2. — С. 64—70. PMID: 4002498.

2. Baumann MH, Noppen M. Pneumothorax. Respirology. 2004; 9(2):157—164. PMID: 15182264. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00577.x

3. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nature Communications. 2020; 11(1):1620. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-021-22614-1

4. Полянцев, А.А. Пневмомедиастинум у больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19) / А.А. Полянцев, С.И. Панин, В.В. Котрунов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2021. — № 5. — С. 20—24.

5. Brown WA, Moore EM, Watters DA. Mortality of patients with COVID-19 who undergo an elective or emergency surgical procedure: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg. 2021 Jan: 91(1-2):33-41. Available from: https://doi.org/10.1111/ans.16500

6. Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, Paria SR, Thakurta TG, Singla P, Biswas SC. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of aviral infection? Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020 Oct; 50(3): 567-579. Available from: https://doi.org/10.1007/s11239-020-02210-8

7. Мусукаева, А.Б. Развитие острых пептических язв, осложненных желудочно-кишечным кровотечением, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / А.Б. Мусукаева, И.А. Мизиев, З.О. Иванова, Р.А. Ахкубеков, А.Б. Ачабаева, М.М Жилова // Хирург. — 2023. — № 1—2. — С. 13—18.

8. Jimenez D, Garcia- Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodr guez C, J. Hunt B, Monreal M. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Chest. 2021; 159(3): 1182—1196. Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005

9. Мороз, Е.В. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2 / Е.В. Мороз, Е.С. Тарасова, С.Ю. Агафонова, Е.Н. Грачева // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. — 2021. — № 1(3). — С. 26—36. — https://elibrary.ru/item.asp?id=46188530

10. Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanto L, Ricciardiello L, Lino AS. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. BMJ Open Gastroenterol. 2021 Feb; 8(1). Available from: https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000578

11. Scialpi M, Russo P, Piane E, Gallo E, Scalera GB. First case of retroperitoneal hematoma in COVID-19. Turk. J. Urol. 2020 Sep; 46(5): 407—409. Available from: https://doi.org/10.5152/tud.2020.20302

12. Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, Vita S, Pinnetti C, Donno DR, Marini MC, Nicastri E, Ianniello S, Antinori A; ReCOVeRI Study Group. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPHs): a warning for COVID19 inpatients. Ann. Med. 2021 Dec; 53 (1): 295—301. Available from: https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1875498

13. Пат. № 044501 Российская Федерация, G01N 33/49, A61B 6/00, A61B 5/00, A61P 11/00, A61P 31/14. Способ прогнозирования риска развития газового синдрома у больных с коронавирусной инфекцией / Медведев К.В., Борта К.Е., Протченков М.А., Несвит Е.М.; опубл. 08.28.2023, БИ. № 2023-08.

14. Пат. № 047178 Российская Федерация, A61B5/00, G16H 50/30. Способ прогнозирования риска развития кровотечений у больных с новой коронавирусной инфекцией / Медведев К.В., Александрова Ю.А., Карпова Р.А., Русанов Д.С., Протченков М.А., Гусев Д.А.; опубл.06.11.2024, БИ. № 2024-06.

References

1. Sazonov K.N., Vasil'ev A.A. «Gazovyi sindrom» pri zakrytoi travme grudi. // Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 1985 Fevral'. T. 134, №2. S. 64-70. PMID: 4002498.

2. Baumann MH, Noppen M. Pneumothorax. Respirology. 2004; 9(2):157—164. PMID: 15182264. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2004.00577.x

3. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nature Communications. 2020; 11(1):1620. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-021-22614-1

4. Polyantsev, A.A. Pnevmomediastinum u bol'nykh s koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) / A.A. Polyantsev, S.I. Panin, V.V. Kotrunov // Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. — 2021. — № 5. — S. 20 — 24.

5. Brown WA, Moore EM, Watters DA. Mortality of patients with COVID-19 who undergo an elective or emergency surgical procedure: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg. 2021 Jan: 91(1-2):33-41. Available from: https://doi.org/10.1111/ans.16500

6. Mondal R, Lahiri D, Deb S, Bandyopadhyay D, Shome G, Sarkar S, Paria SR, Thakurta TG, Singla P, Biswas SC. COVID-19: Are we dealing with a multisystem vasculopathy in disguise of aviral infection? Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020 Oct; 50(3): 567-579. Available from: https://doi.org/10.1007/s11239-020-02210-8

7. Musukaeva, A.B. Razvitie ostrykh pepticheskikh yazv, oslozhnennykh zheludochno-kishechnym krovotecheniem, u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei / A.B. Musukaeva,

I.A. Miziev, Z.O. Ivanova, R.A. Akhkubekov, A.B. Achabaeva, M.M Zhilova. // Khirurg. — 2023. — № 1-2. — S. 13 — 18.

8. Jimenez D, Garcia- Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodr guez C, J. Hunt B, Monreal M. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Chest. 2021; 159(3): 1182—1196. Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005

9. Moroz EV., Tarasova ES., Agafonova SYU., Gracheva EN. Patologiya pishchevaritel'noi sistemy, assotsiirovannaya s infektsiei SARS-CoV-2. Meditsinskii vestnik GVKG im. N.N. Burdenko. 2021; 1(3): 26-36.

10. Vanella G, Capurso G, Burti C, Fanto L, Ricciardiello L, Lino AS. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. BMJ Open Gastroenterol. 2021 Feb; 8(1). Available from: https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000578

11. Scialpi M, Russo P, Piane E, Gallo E, Scalera GB. First case of retroperitoneal hematoma in COVID-19. Turk. J. Urol. 2020 Sep; 46(5): 407—409. Available from: https://doi.org/10.5152/tud.2020.20302

12. Vergori A, Pianura E, Lorenzini P, D'Abramo A, Di Stefano F, Grisetti S, Vita S, Pinnetti C, Donno DR, Marini MC, Nicastri E, Ianniello S, Antinori A; ReCOVeRI Study Group. Spontaneous ilio-psoas haematomas (IPHs): a warning for COVID19 inpatients. Ann. Med. 2021 Dec; 53 (1): 295—301. Available from: https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1875498

13. Pat. № 044501 Rossiiskaya Federatsiya, G01N 33/49, A61B 6/00, A61B 5/00, A61P 11/00, A61P 31/14. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya gazovogo sindroma u bol'nykh s koronavirusnoi infektsiei / Medvedev K.V., Borta K.E., Protchenkov M.A., Nesvit E.M.; opubl. 08.28.2023, BI. № 2023-08.

14. Pat. № 047178 Rossiiskaya Federatsiya, A61B5/00, G16H 50/30. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya krovotechenii u bol'nykh s novoi koronavirusnoi infektsiei / Medvedev K.V., Aleksandrova YU.A., Karpova R.A., Rusanov D.S., Protchenkov M.A., Gusev D.A.; opubl.06.11.2024, BI. № 2024-06.

Авторский коллектив:

Медведев Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-641-88-62, e-mail: meddoc76@yandex.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — руководитель городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий НИО патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

Протченков Михаил Александрович — профессор кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Госпиталя для ветеранов войн, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-913-67-98, e-mail: cooperit@mail.ru

Иванов Артём Леонидович — врач-хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-375-28-42, e-mail: temaivanov160872@gmail.com

Борта Карина Ериковна — врач-хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Соловьев Иван Анатольевич — профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Городской Мариинской больницы, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-241-12-77, e.mail: iv_solov1977@mail.ru

Коханенко Николай Юрьевич — заведующий кафедрой факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-955-39-71, e-mail: kohanenko@list.ru

Глебова Анна Валерьевна — доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-хирург Городской Мариинской больницы, к.м.н.; тел.: +7-906-260-45-41, e-mail: glebova.anna@mail.ru

Семенова Наталья Юрьевна — биолог городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, старший научный сотрудник отдела патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.б.н.; тел.: +7-904-607-14-48, e-mail: natyciel87@gmail.com

Евстропов Виталий Сергеевич — врач-хирург Городской больницы № 33; тел.: +7-921-347-21-80, e-mail: evstrop98@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-65-73

ОБОСНОВАНИЕ МОДИФИКАЦИИ ТАКТИКИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

А.О. Быстров[1,2], В.Н. Городин[2], Д.Л. Мойсова[1,2], С.Г. Канорский[2], В.А. Бахтина[1,2], Д.И. Панченко[2], В.В. Дергун[2]

[1] *Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Россия*
[2] *Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*

Rationale for modifying the tactics of dispensary monitoring of the cardiovascular system in patients after COVID-19 infection

A.O. Bystrov[1], V.N. Gorodin[2], D.L. Moysova[1,2], S.G. Kanorskiy[2], V.A. Bakhtina[1,2], D.I. Panchenko[2], V.V. Dergun[2]
[1] Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russia
[2] Kuban State Medical University of Public Health Care of Russia, Krasnodar, Russia

Резюме

Цель: определение клинических и инструментальных особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у реконвалесцентов COVID-19 для обоснования модификации тактики диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

Материалы и методы: в исследование были включены 100 пациентов молодого и среднего возраста через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (44 — с тяжелой формой, 56 — со среднетяжелой), у которых проводились: сбор жалоб, физикальное обследование, регистрация электрокардиограммы, трансторакальная эхокардиография. Также трансторакальная эхокардиография проводилась 20 пациентам через 12 месяцев после перенесенного COVID-19, случайно отобранным из предыдущей группы, и 30 пациентам контрольной группы.

Результаты: эхокардиографическое исследование выявило устойчивые, стабильные и однонаправленные изменения некоторых параметров у пациентов в постковидном периоде по сравнению с контрольной группой. Наиболее значимыми оказались нарушения диастолической функции — псевдонормальный тип дисфункции левого желудочка регистрировался у 40 % пациентов как через 6, так и через 12 месяцев после заболевания, правого желудочка — у 62 % и 60 % соответственно. Перикардиальный выпот обнаружен у половины обследованных в обе временные точки. Отмечались стойкие изменения легочной артерии: ее диаметр составлял медиану 27,5 мм (25,0—30,0) через 6 месяцев и 28,0 мм (26,0—30,0) через 12 месяцев, диаметр правой ветви — 20,0 мм (18,0—22,0) и 19,0 мм (18,0—20,0) соответственно. Давление в легочной артерии оставалось более высоким, чем в группе контроля — медиана 25,0 мм рт. ст. (17,0—28,0) через полгода и 23,0 мм рт. ст. (18,0—25,0) через год после перенесенной инфекции.

Заключение: проведенное исследование выявило стойкие кардиологические последствия у реконвалесцентов COVID-19, сохраняющиеся в течение года:

Abstract

Objective: To identify clinical and instrumental characteristics of the cardiovascular system in COVID-19 convalescents, with the aim of optimizing follow-up monitoring strategies for this patient population.

Materials and Methods: The study enrolled 100 young and middle-aged patients at 6 months post-COVID-19 infection (44 severe cases, 56 moderate cases). Evaluations included: symptom assessment, physical examination, electrocardiography, and transthoracic echocardiography. Additionally, transthoracic echocardiography was performed in 20 randomly selected patients from this cohort at 12 months post-infection, along with 30 control subjects.

Results: Echocardiography revealed persistent, stable, and unidirectional parameter alterations in post-COVID patients compared to controls. The most significant findings involved diastolic dysfunction: a pseudonormal left ventricular dysfunction pattern was observed in 40 % of patients at both 6- and 12-month follow-ups, while right ventricular dysfunction was present in 62 % and 60 % of patients, respectively. Pericardial effusion was detected in 50 % of examined patients at both time points. Persistent pulmonary artery changes were documented: median diameters measured 27.5 mm (IQR 25.0—30.0) at 6 months and 28.0 mm (26.0—30.0) at 12 months for the main artery, with right branch diameters of 20.0 mm (18.0—22.0) and 19.0 mm (18.0—20.0), respectively. Pulmonary artery pressure remained higher than in the control group, with median values of 25.0 mmHg (17.0-28.0) at 6 months and 23.0 mmHg (18.0—25.0) at 12 months post-infection.

Conclusion: The study identified persistent cardiovascular sequelae in COVID-19 convalescents lasting ≥1 year, including biventricular diastolic dysfunction and pericardial effusion without evidence of regression. These findings support the need for modified clinical follow-up protocols for this patient population.

диастолическую дисфункцию обоих желудочков и перикардиальный выпот, не демонстрирующие тенденции к регрессу. В соответствии с этими изменениями мы обосновали новый подход к диспансерному наблюдению данной категории пациентов.

Ключевые слова: *постковидный синдром, сердечно-сосудистая патология, диспансерное наблюдение.*

Key words: *post-COVID syndrome, cardiovascular pathology, follow-up care.*

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, являясь мультисистемной патологией, продемонстрировала важность интегративного мультидисциплинарного подхода в изучении последствий инфекционных заболеваний. В контексте данной проблемы особого внимания заслуживает патология сердечно-сосудистой системы, выявляемая как в острой фазе инфекционного процесса, так и на этапе реконвалесценции. Кардиоваскулярная патология занимает одно из лидирующих мест по частоте распространенности в постковидном периоде [1, 2].

Результаты опубликованных исследований свидетельствуют о том, что постковидный синдром характеризуется полиморфной клинической картиной, включающей предположительно кардиологические проявления различной степени выраженности, к которым относятся: усталость, одышка, тахикардия, ощущение сердцебиения, головокружение, боли в груди, отеки, повышение артериального давления. Данные клинические проявления приводят к значительному снижению качества жизни и функционального статуса пациентов, обусловливают проведение комплексного лабораторно-инструментального обследования, что сопряжено с существенными экономическими затратами и потенциальными ятрогенными рисками [3, 4]. Кроме того, многочисленные исследования свидетельствуют о значительном повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов в постковидном периоде. В частности, отмечается увеличение частоты возникновения ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, аритмий, перикардита и миокардита [1, 2, 5].

Особую клиническую значимость имеют накопленные данные о бессимптомном повреждении сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде, что подтверждается результатами современных инструментальных методов обследования. При проведении трансторакальной эхокардиографии у пациентов с постковидным синдромом выявлялся комплекс патологических изменений: снижение фракции выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция одного или обоих желудочков, ремоделирование миокарда желудочков, дилатация полостей, гипертрофия миокарда, глобальный гипокинез, перикардиальный выпот, повышение давления в легочной артерии (ЛА), уменьшение глобального продольного стрейна желудочков. Статистические данные демонстрировали выраженную вариабельность распространённости обнаруженных кардиальных нарушений, что обусловлено гетерогенностью исследуемых популяций, разницей дизайнов исследований [1, 2, 5].

Указанные выше проблемы, связанные с высоким распространением клинических и инструментальных признаков поражения сердечно-сосудистой системы у реконвалесцентов COVID-19, послужили поводом к проведению исследования, направленного на возможную коррекцию имеющихся схем диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

Цель исследования — определение клинических и инструментальных особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у реконвалесцентов COVID-19 для обоснования модификации тактики диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования

Базой проводимого исследования являлась Специализированная клиническая инфекционная больница (СКИБ) города Краснодара. Все пациенты основной группы исследования проходили стационарное лечение в СКИБ по поводу коронавирусной инфекции COVID-19 среднетяжелой (n = 56) или тяжелой форм (n = 44), подтвержденной методом полимеразной цепной реакции, в период с сентября по декабрь 2020 г. Исходя из времени начала заболевания, можно предположить, что причиной был Уханьский вариант SARS-CoV-2, клайда G. Мы отобрали пациентов молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет), без значимой кардиологической патологии в анамнезе жизни.

Мы выполнили проспективное одноцентровое обсервационное исследование по типу «случай — контроль», разделенное на 2 этапа. На первом этапе пациенты основной группы (n = 100) проходили обследование в СКИБ через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. На втором этапе 20 пациентов, случайно отобранных из основной группы, проходили обследование через 12 месяцев после перенесенной коронави-

русной инфекции COVID-19. В группу контроля вошли 30 пациентов молодого и среднего возраста без значимой кардиологической патологии, прошедших эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в 2019 г., что гарантированно исключало перенесенную коронавирусную инфекцию COVID-19.

Пациенты основной группы через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 проходили стандартное общеклиническое обследование со сбором жалоб, физикальным обследованием, регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ). Результат ЭКГ-исследования сравнивался с результатом, полученным в остром периоде COVID-19. Пациентам всех 3 групп проводилась трансторакальная эхокардиография по методике, предложенной американским эхокардиографическим обществом [6]. Исследование проводилось одним оператором, на аппарате экспертного класса «Samsung HS70a» (Малайзия), секторальным ультрасонографическим датчиком 2—4 МГц, в М- и В-режимах с применением импульсно-волнового и цветного допплера.

Статистический анализ выполнен с использованием программы для статистического анализа данных STATISTICA 10 (StatSoft Inc., 2021). Для количественных параметров проводили проверку нормальности распределения данных (критерий Шапиро — Уилка) и однородности дисперсий (критерий Левена). Сравнение групп по количественным переменным проводили с помощью критериев: t-критерий Стьюдента для независимых выборок (для 2 групп), дисперсионный анализ Фишера и его непараметрический аналог (тест Краскела — Уоллиса) с post-hoc анализом (критерий наименьшей значимой разницы/сравнение средних рангов для всех групп) при наличии 3 групп. Для сравнения категориальных данных использовались: χ^2 Пирсона, двусторонний критерий Фишера и критерий Мак-Нимара (по общепринятым правилам). Уровень значимости был стандартный — $p<0,05$. При нормальном распределении количественных данных для их описания использовали среднее арифметическое ± стандартное отклонение, при ненормальном — медиана ± квартили. Отношения рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) вычисляли через онлайн-калькулятор (medstatistic.ru /calculators/ calcrisk.html? ysclid = lnj0q1256y920151485).

При анализе данных ЭхоКГ с использованием критерия χ^2 Пирсона для интерпретации полученного результата с учетом неравной численности групп был применен метод анализа соответствий.

Для разделения основной группы был использован кластерный анализ. Рациональность выделения 3 подгрупп была подтверждена анализом графика «каменистой осыпи» (иерархический метод кластеризации). Далее кластеризацией методом К-средних основная группа исследования была разделена на 3 подгруппы, аналогичные для разных способов выбора начальных центров кластеров.

Для создания классификатора, определяющего кластерную принадлежность пациентов, использовались нейронные сети типа многослойного персептрона с теми же входными параметрами, что и при кластеризации. Характеристики для построения: 3—5 скрытых нейронов, функции активации — логистическая или гиперболическая, функции ошибки — сумма квадратов или кросс-энтропия. Самая оптимальная модель продемонстрировала 100% точность классификации пациентов по кластерам без ошибок прогнозирования, использовалась для создания программы для электронной вычислительной машины.

Результаты исследования

Гендерный состав основной группы был сбалансирован — 49 мужчин (49%) и 51 женщина (51%). Средний возраст участников составил 49,68±8,48 года. Проведенный сравнительный анализ между основной (n=100) и контрольной (n=30) группами по половому и возрастному составу, распространенности сопутствующей патологии не выявил статистически значимых различий между ними.

При анализе субъективных жалоб пациентов основной группы (n=100) была выявлена характерная структура предположительно кардиальной симптоматики. Наиболее частой жалобой оказалась усталость, отмеченная у 62% обследованных. Более половины пациентов (51%) предъявляли жалобы на одышку, преимущественно при физической нагрузке. Отеки нижних конечностей отмечали 42% реконвалесцентов. Как правило, они характеризовались как двусторонние и симметричные. Также сердечно-сосудистая симптоматика включала тахикардию (32%), ощущение сердцебиения (22%) и жалобы на перебои в работе сердца (4%). Головокружение различной степени выраженности беспокоило 19% пациентов, а боли в грудной клетке — 16%. Повышение артериального давления отмечали 14% обследованных.

При физикальном обследовании сердечно-сосудистой системы у 100 пациентов основной группы получены следующие данные. Отмечалась отечность нижних конечностей у 39% обследованных, слабовыраженная, с положительным симптомом «ямочки» при пальпации. Обнаружены изменения сердечного ритма: брадикардия — у 8%, тахикардия — у 5%, аритмичный пульс — у 13% обследуемых. Повышение артериального давления (>139/89 мм рт. ст.) различной выраженности регистрировалось у 10% пациентов. Аускультативные и пальпаторные данные были малоинформа-

тивны, давали патологический результат в единичных случаях.

Анализ взаимосвязей между субъективными жалобами и данными физикального обследования не выявил значимых ассоциаций в большинстве случаев. Обнаружено несколько слабых и умеренных связей: между артериальной гипертензией и тахикардией (ОР=4,96, 95% ДИ 1,37–17,93), артериальной гипертензией и ощущением сердцебиения (ОР=3,55, 95% ДИ 1,13–11,15), а также отечным синдромом и одышкой, тахикардией, головокружением (ОР = 1,716, 95% ДИ 1,02–2,9; ОР = 1,82, 95% ДИ 1,14–2,91; ОР = 2,12, 95% ДИ 1,37–3,31).

Полученные результаты, касающиеся относительной распространенности жалоб, их слабой связи с невыраженными физикальными изменениями свидетельствуют о необходимости применения современных инструментальных методов для объективной оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с постковидным синдромом.

При оценке ЭКГ-изменений у пациентов через 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 мы анализировали динамику патологических изменений в сравнении с острым периодом. В результате у реконвалесцентов отмечено достоверное уменьшение частоты диффузных изменений миокарда (низковольтажная ЭКГ, мелкоочаговые изменения миокарда, рубцовые изменения миокарда) с 30% до 14% случаев (p=0,003) и синусовой брадикардии с 18% до 8% (p=0,024), однако у 6% пациентов впервые зарегистрирована миграция водителя ритма, отсутствовавшая в остром периоде (p=0,02).

Наиболее значимые результаты нашего исследования были получены с помощью ЭхоКГ. Результаты сравнительного анализа данных контрольной группы (n=30) и основной когорты через 6 (n=100) и 12 месяцев (n=20) после перенесенной инфекции COVID-19 отражены в таблице и на рисунке 1. При статистическом анализе диастолической дисфункции 3-го типа обоих желудочков не было выявлено достоверных межгрупповых различий (p>0,05), однако, учитывая полное отсутствие данной патологии в контрольной группе, было принято решение объединить её со 2-м типом, для учета когорты наиболее пораженных пациентов.

Таблица

Основные данные ЭхоКГ у обследованных контрольной группы и пациентов через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19

Показатель	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль – верхняя квартиль]) для 1-й группы – контрольной	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль – верхняя квартиль]) для 2-й группы – пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль – верхняя квартиль]) для 3-й группы – пациенты через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19
Корень аорты, мм	31 [28,5–33,5]	31 [29–34]	31 [28–36]
Амплитуда раскрытия АК, мм	16 [16–17] •↓	18 [17–20] •↑	18 [16–19]
Полость ЛЖ, мм	43,1 ± 4,6	45,2 ± 5,7	44,4 ±4,4
МЖП, мм	12,0 [9,5–12,0]	12 [11–13]	11 [10–12]
СУМЖП, %	41,6 ± 21,1◊↓	45,1 ± 19,6	58,7 ± 27,9◊↑
Задняя стенка ЛЖ, мм	11,0 [9,5–12,0]	11 [10–12]	10 [10–11]
СУЗСЛЖ, %	41,6 ±21,0◊↓	51,4 ± 22,1 #↓	62,7 ± 24,9◊↑ #↑
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	58,0 [51,0–67,0]	61,5 [54,0–68,0]	60,0 [51,0–66,0]
ИУО ЛЖ, мм/м^2	24,2 [19,6–26,8]	23,0 [19,0–28,2]	23,8 [17,7–26,5]
ИММЛЖ, г/м^2	Муж – 105,3 [91,8–111,5], жен – 75,5 [67,8–112,5]	Муж – 122,6 [107,0–144,1], жен – 95,1 [80,6–110,8]	Муж – 109,8 [99,2–117,7], жен – 81,9 [78,1–89,8]
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	25,6 [18,6–32,8]	25,5 [21,2–30,4]	23,1 [20,2–27,2]
ПЖ, парастернальная позиция, мм	30,5 [25,0–33,0] •↓	32,5 [30,0–35,0] •↑	33,0 [31,0–35,0]
ИУО ПЖ, мл/м^2	13,4 [8,5–22,3]	10,9 [8,4–14,3]	11,0 [8,2–15,0]
Стенка ПЖ, мм	5,5 [4,5–7,0]	6 [5–6]	5 [5–5]
ФВ ПЖ, %	45,5 [42,0–53,5] ◊↓	52,0 [41,0–63,0] #↓	62,0 [58,0–69,0] #↑◊↑
Объем ПП/ППТ, мл/м^2	25,5 [19,7–29,7]	30,8 [24,4–40,2]	30,0 [23,8–35,0]
КСП ПП, см^2	13,2 [11,8–18,4]	13,4 [10,5–17,4]	13,3 [11,0–15,6]
DT МК, мс	177 [154–204]	161 [144–186]	164 [142–189]

Окончание таблицы

Показатель	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль — верхняя квартиль]) для 1-й группы — контрольной	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль — верхняя квартиль]) для 2-й группы — пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль — верхняя квартиль]) для 3-й группы — пациенты через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19
Скорость движения ФК МК, см/с	10,8 [8,2 — 12,5]	11,3 [8,6 — 13,5]	10,8 [10,0 — 12,7]
Регургитация по площади МК, %	15,1 [7,9 — 21,2]	11,7 [8,6 — 15,2]	8,3 [5,7 — 13,6]
Регургитация по площади ТК, %	12,9 [7,2 — 20,5]	14,2 [8,1 — 23,0]	12,4 [7,9 — 14,7]
DT ТК, мс	172,0 [147,0 — 196,5]	157,5 [125,0 — 193,0] #↓	200,0 [178,0 — 211,0] #↑
Скорость движения ФК ТК, см/с	11,2 [7,3 — 11,3]	10,5 [9,2 — 12,9]	10,0 [9,5 — 10,8]
Диаметр ЛА, мм	24,0 [22,0 — 26,0] ●↓ ◊↓	27,5 [25,0 — 30,0] ●↑	28,0 [26,0 — 30,0] ◊↑
Диаметр правой ветви ЛА, мм	17,0 [16,0 — 18,5] ●↓ ◊↓	20,0 [18,0 — 22,0] ●↑	19,0 [18,0 — 20,0] ◊↑
Систолическое давление ЛА, мм рт. ст.	16,0 [14,0 — 19,0] ●↓	25,0 [17,0 — 28,0] ●↑	23,0 [18,0 — 25,0]
Гидроперикард, n (%)	5 (17%) *	50 (50%) *	10 (50%) *
ДДЛЖ 1 тип, n (%)	11 (37%) *	5 (5%) *	0 (0%) *
ДДЛЖ 2 тип, n (%)	1 (3%) *	40 (40%)	8 (40%) *
ДДЛЖ 3 тип, n (%)	0 (0%)	8 (8%)	1 (5%)
ДДПЖ 1 тип, n (%)	0 (0%)	4 (4%)	0 (0%)
ДДПЖ 2 тип, n (%)	0 (0%) *	62 (62%) *	12 (60%) *
ДДПЖ 3 тип, n (%)	0 (0%)	10 (10%)	1 (5%)
Гипокинезы, n (%)	15 (50%)	50 (50%)	8 (40%)

● — статистически значимое различие (p<0,05) между 1-й (контрольной) и 2-й (пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) группами; ◊- статистически значимое различие (p<0,05) между 1-й (контрольной) и 3-й (пациенты через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) группами; # — статистически значимое различие (p<0,05) между 2-й (пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) и 3-й (пациенты через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) группами; * — наличие статистически значимых различий между группами по категориальной переменной; АК — аортальный клапан; ЛЖ — левый желудочек; МЖП — межжелудочковая перегородка; СУМЖП — систолическое укорочение межжелудочковой перегородки; СУЗСЛЖ — систолическое укорочение задней стенки левого желудочка; ФВ — фракция выброса; ИУО — индекс ударного объёма; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ППТ — площадь поверхности тела; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; КСП — конечно-систолическая площадь; ПП — правое предсердие; DT — время замедления скорости раннего диастолического наполнения; МК — митральный клапан; ФК — фиброзное кольцо; ТК — трикуспидальный клапан; ЛА — лёгочная артерия.

Учитывая выявленную эмпирически неоднородность основной группы по степени поражения миокарда, был проведен кластерный анализ методом К-средних с использованием следующих параметров: диаметр основного ствола и правой ветви ЛА, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), выраженность гидроперикарда, а также диастолическая дисфункция левого (ДДЛЖ) и правого желудочков (ДДПЖ) 2—3-го типов. Критерий выбора указанных показателей — однонаправленное и статистически значимое различие по данным параметрам между реконвалесцентами COVID-19 и пациентами контрольной группы. В результате кластеризации нами получено 3 подгруппы: 1-я — 22 пациента, 2-я — 30 и 3-я — 48. Статистический анализ подтвердил значимые различия (p<0,05) между кластерами по всем использованным параметрам. Наиболее важный результат касался распространенности ДДЛЖ и ДДПЖ 2—3 типов: 1-й кластер характеризовался минимальными изменениями (0/0%), 2-й — умеренными (0/100%), 3-й — максимально выраженными нарушениями (100/93,8%) в сердечно-сосудистой системе. Ни одна из предположительно кардиологических жалоб не являлась фактором риска попадания в 3-й кластер (по отношению к объединенным 1-му и 2-му), так как все доверительные интервалы рассчитанных отношений рисков пересекали единицу. В связи с этим субъективные проявления не учитывались при разработке схемы диспансерного наблюдения.

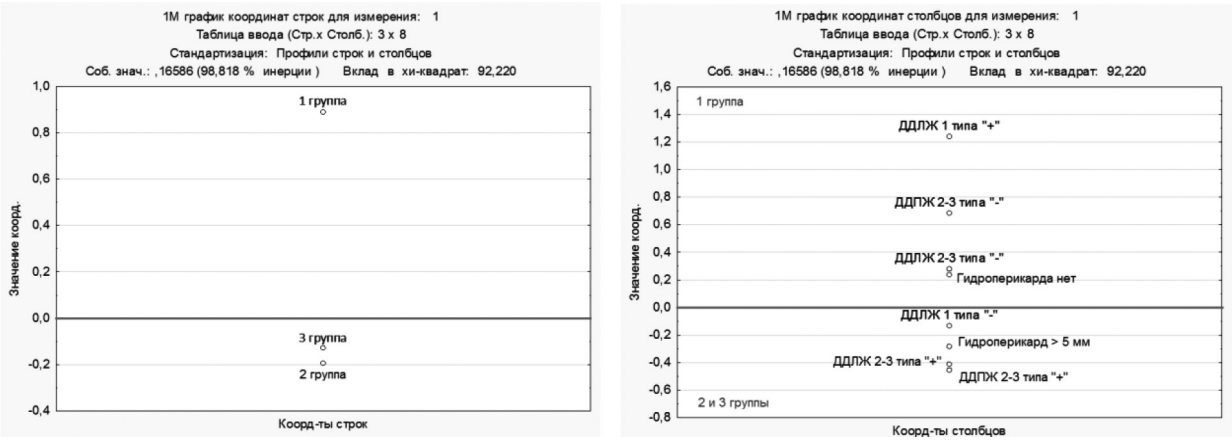

Рис. 1. Одномерные графики анализа соответствий для оценки гидроперикарда и диастолической дисфункции между группами исследования

На основании комплексного анализа данных и литературных источников [7, 8] нами был разработан алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 (рис. 2), предусматривающий дифференцированный подход в зависимости от степени поражения сердечно-сосудистой системы.

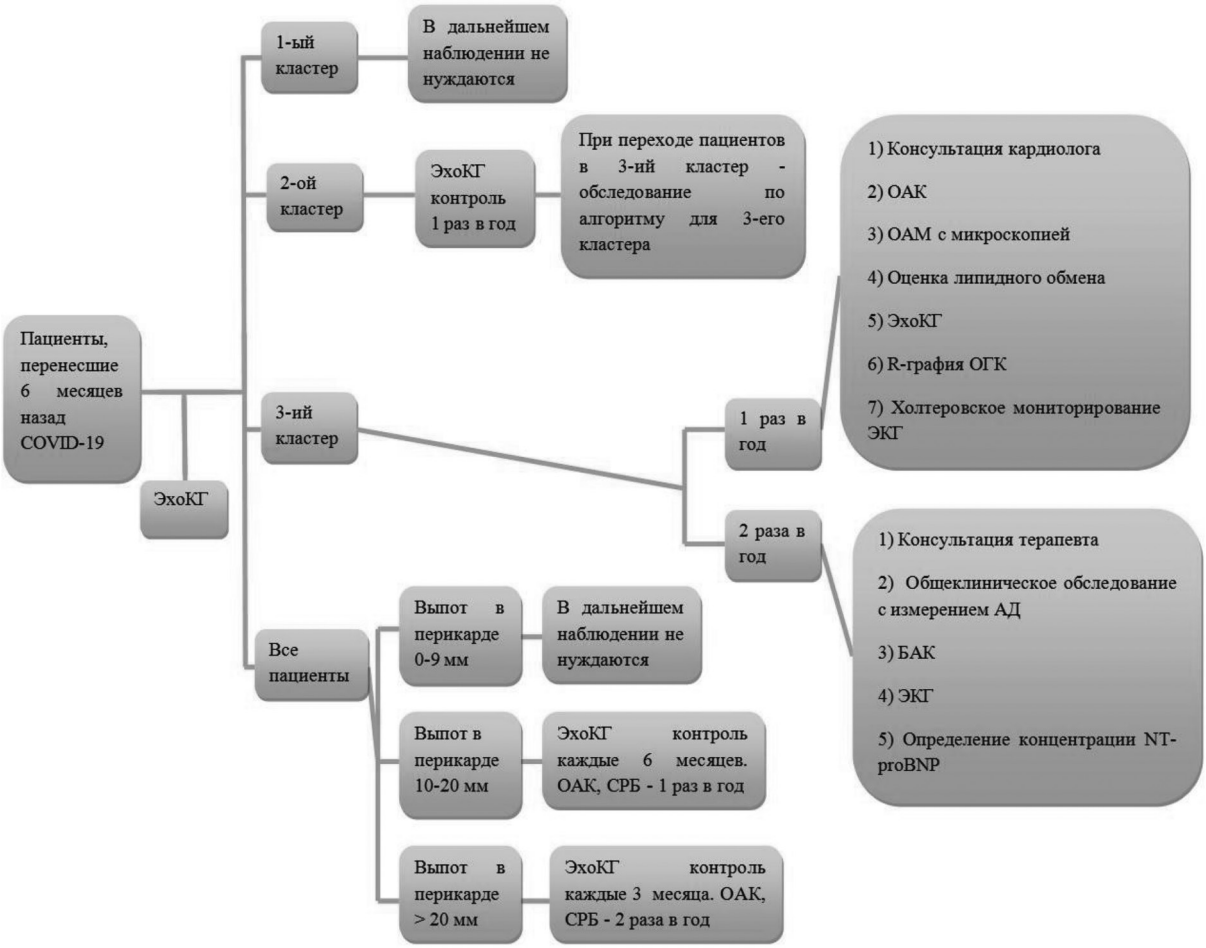

Рис. 2. Алгоритм диспансерного наблюдения: ЭхоКГ — эхокардиография; ОАК — общий анализ крови; СРБ — С-реактивный белок; ОАМ — общий анализ мочи; R-графия ОГК — рентгенография органов грудной клетки; ЭКГ — электрокардиограмма; АД — артериальное давление; NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; БАК — биохимический анализ крови (электролиты, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевина, креатинин, глюкоза); оценка липидного обмена — общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды

Особое внимание уделено диастолической дисфункции обоих желудочков как основному маркеру тяжести состояния. Для 3-го кластера (наиболее тяжелые изменения) предложена схема наблюдения, аналогичная ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью I—II функциональных классов. Пациенты 2-го кластера требуют динамического ЭхоКГ-контроля для своевременного выявления прогрессирования изменений. Алгоритм также включает специальный протокол наблюдения за пациентами с гидроперикардом, разработанный с учетом национальных рекомендаций по перикардитам.

Для практического применения разработанной схемы наблюдения создана программа для электронной вычислительной машины: «Программа для определения тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19» (доступна на https: //medicaldss. com/projects/dispensary-observation-after-covid. html). Программа анализирует 6 эхокардиографических параметров: диаметры основного ствола и правой ветви ЛА, СДЛА, степень гидроперикарда, а также типы ДДЛЖ и ДДПЖ. На основании введенных данных система генерирует алгоритм диспансерного наблюдения в конкретной ситуации, соответствующий степени выявленных изменений.

Обсуждение

По многим параметрам клинического и инструментального обследования пациентов постковидного периода наши результаты соответствуют данным других источников. Спектр и частота встречаемости предположительно кардиологических симптомов в нашем исследовании у пациентов, перенесших COVID-19, в целом согласуются с результатами 2 крупных зарубежных систематических обзоров с качественной методологией [2, 4]. Однако выявлены и некоторые различия: отеки наблюдались в 42% случаев (против 2,6% в литературе), повышение артериального давления — в 14% (против 0,4—1,7%). Эти расхождения могут объясняться более детальным обследованием в нашем исследовании и возможной неполной регистрацией подобных симптомов на более ранних этапах, до возникновения коронавирусной инфекции.

В мировой литературе по постковидному синдрому данные физикального обследования сердечно-сосудистой системы практически не представлены, обычно описываясь в совокупности с субъективными жалобами пациентов, что исключило возможность сопоставления наших результатов с имеющимися публикациями.

Полученные нами данные об ЭКГ-изменениях согласуются с результатами крупного систематического обзора, включившего данные 8 исследований по ЭКГ-мониторингу [2]. Как и в указанной работе, мы наблюдали преобладание неспецифических ЭКГ-изменений в острой фазе COVID-19 с их значительным регрессом к 6-му месяцу наблюдения и увеличение распространенности нарушений автоматизма сердца в отдаленном периоде. После регресса неспецифических изменений их частота не отличалась от контрольной группы, что, скорее всего, свидетельствует об их связи с фоновой соматической патологией, а не с последствиями COVID-19 [2].

Особенностями нашего исследования были: проведение двукратного ЭхоКГ-обследования с 6-месячным интервалом, наличие контрольной группы и детальная оценка типов диастолической дисфункции, что редко встречалось в других работах. Полученные данные показали сопоставимую с литературными источниками частоту снижения систолической функции левого желудочка, которая не отличалась от контрольной группы и не менялась в динамике [2, 5]. Кроме того, нами наблюдались косвенные признаки восстановления сократительной способности миокарда левого желудочка через 12 месяцев после перенесенного заболевания (увеличение систолического укорочения стенок левого желудочка). Также увеличение размера и ухудшение функции правого желудочка по частоте и тенденции к восстановлению соответствовали общемировым трендам [1, 2] Легочная гипертензия в нашем исследовании по встречаемости соответствовала данным других источников, но, в отличие от них, имела тенденцию к уменьшению, что, возможно, объясняется более длительным сроком наблюдения [2]. Наиболее значимой находкой была сравнительно более высокая частота диастолической дисфункции, особенно 2 типа, не имевшая какой-либо динамики. Если учитывать исследования, проведенные в более ранние сроки постковидного периода, то в некоторых можно увидеть устойчивую тенденцию к увеличению распространенности ДДЛЖ и ДДПЖ [2, 5], что, возможно, уравняет наши результаты в дальнейшем. Перикардиальный выпот регистрировался значительно чаще, чем в других исследованиях [2, 5], что может быть связано с различиями в диагностических критериях. Таким образом, несмотря на определенные позитивные моменты, связанные с восстановлением отдельных структур сердца, мы имеем тревожные признаки сохранения некоторых неблагоприятных изменений в сердечно-сосудистой системе (ДДЛЖ, ДДПЖ, выпот в перикарде), что указывает на необходимость динамического контроля.

В нашем исследовании впервые осуществлена кластеризация пациентов с постковидным синдромом по степени выраженности кардиального поражения и разработана нейросетевая модель для

классификации новых пациентов. Полученные результаты обосновывают необходимость пересмотра существующей схемы диспансерного наблюдения. В отличие от принятых в отечественной практике показаний к ЭхоКГ (сатурация ≤94% или неудовлетворительные результаты 6-минутного теста ходьбы) [9], наш подход позволит не упустить большое количество пациентов, имеющих выраженные изменения в сердечно-сосудистой системе и нуждающихся в длительном наблюдении и коррекции со стороны соответствующих специалистов.

Заключение

Проблема постковидного синдрома касается многих миллионов людей по всему миру. Мы исследовали кардиологические последствия перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 и обнаружили несколько важных проблем. Во-первых, по данным ЭхоКГ сохраняется высокая частота некоторых структурных патологических изменений в сердце, не имеющих тенденции к восстановлению спустя 1 год, а именно — ДДПЖ и ДДЛЖ, наличие и выраженность гидроперикарда. Во-вторых, мы предлагаем изменить подход к диспансерному наблюдению данной категории пациентов, с учетом выявленных нарушений.

Литература

1. Tsampasian V., Bäck M., Bernardi M. et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review // Eur. J. Prev. Cardiol. 2025. Vol. 32, № 6. P. 485-498. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae070. PMID: 38381595.

2. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F. et al. Long COVID: Post-Acute Sequelae of COVID-19 with a Cardiovascular focus // Eur. Heart J. 2022. Vol. 43, № 11. P. 1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031. PMID: 35176758.

3. Fernández-de-Las-Peñas C., Raveendran A.V., Giordano R. et al. Long COVID or Post-COVID-19 Condition: Past, Present and Future Research Directions // Microorganisms. 2023. Vol. 11, № 12: 2959. DOI: 10.3390/microorganisms11122959. PMID: 38138102.

4. Hayes L.D., Ingram J., Sculthorpe N.F. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review // Front. Med. (Lausanne). 2021. Vol. 8: 750378. DOI: 10.3389/fmed.2021.750378. PMID: 34790680.

5. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R. et al. Cardiac Sequelae after Coronavirus Disease 2019 Recovery: a Systematic Review // Clin. Microbiol. Infect. 2021. Vol. 27, № 9. P. 1250-1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015. PMID: 34171458.

6. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A. et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2019. Vol. 32, № 11. P. 1-64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004. PMID: 30282592.

7. Агеев Ф.Т., Акчурин Р.С., Буза В.В. и соавт. Рекомендации по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // ЕКЖ. 2015. № 1. С. 1—10.

8. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Тарловская Е.И. и соавт. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022 // Рос. кардиол. журн. 2023. Т. 28, № 3. С. 5398. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5398.

9. О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов: постановление Правительства РФ от 18 июня 2021 г. № 927. URL: https://www.garant.ru/ products/ipo/prime/doc/400814271/ (дата обращения: 27.08.2024).

References

1. Tsampasian V., Bäck M., Bernardi M. et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review // Eur. J. Prev. Cardiol. 2025. Vol. 32, № 6. P. 485-498. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae070. PMID: 38381595.

2. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F. et al. Long COVID: Post-Acute Sequelae of COVID-19 with a Cardiovascular focus // Eur. Heart J. 2022. Vol. 43, № 11. P. 1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031. PMID: 35176758.

3. Fernández-de-Las-Peñas C., Raveendran A.V., Giordano R. et al. Long COVID or Post-COVID-19 Condition: Past, Present and Future Research Directions // Microorganisms. 2023. Vol. 11, № 12: 2959. DOI: 10.3390/microorganisms11122959. PMID: 38138102.

4. Hayes L.D., Ingram J., Sculthorpe N.F. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review // Front. Med. (Lausanne). 2021. Vol. 8: 750378. DOI: 10.3389/fmed.2021.750378. PMID: 34790680.

5. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R. et al. Cardiac Sequelae after Coronavirus Disease 2019 Recovery: a Systematic Review // Clin. Microbiol. Infect. 2021. Vol. 27, № 9. P. 1250-1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015. PMID: 34171458.

6. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A. et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2019. Vol. 32, № 11. P. 1-64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004. PMID: 30282592.

7. Ageev F.T., Akchurin R.S., Buza V.V. i soavt. Rekomendatsii po dispansernomu nablyudeniyu bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami // EKZh. 2015. № 1. S. 1-10.

8. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Tarlovskaya E.I. i soavt. Perikardity. Klinicheskie rekomendatsii 2022 // Ros. kardiol. zhurn. 2023. T. 28, № 3. S. 5398. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5398.

9. O vnesenii izmeneniy v Programmu gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2021 god i na planovyy period 2022 i 2023 godov: postanovlenie Pravitel'stva RF ot 18 iyunya 2021 g. № 927. URL: https://www.garant.ru /products/ipo/prime/doc/400814271/ (data obrashcheniya: 27.08.2024).

Авторский коллектив:

Быстров Александр Олегович — врач-инфекционист Специализированной клинической инфекционной больницы, заочный аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИНО Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: sasha333zzzx@mail.ru

Городин Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ИНО Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: vgorodin@mail.ru

Мойсова Диана Леонидовна — врач-инфекционист Специализированной клинической инфекционной больницы; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИНО Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(861) 255-44-23, e-mail: moisova.di@yandex.ru

Канорский Сергей Григорьевич — заведующий кафедрой терапии № 2 ИНО Кубанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: kanorskysg@mail.ru

Бахтина Виктория Александровна — главный врач Специализированной клинической инфекционной больницы; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИНО Кубанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(861) 255-44-23, e-mail: dom-167@mail.ru

Панченко Дмитрий Иванович — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Кубанского государственного медицинского университета; e-mail: dima.pan.ppp@yandex.ru

Дергун Виктория Владимировна — студентка педиатрического факультета Кубанского государственного медицинского университета; тел.: 8(861)255-44-23, e-mail: vika.dergun09@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-74-81

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ВАКЦИНАЦИИ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Г.Р. Хасанова[1], Н.В. Саперкин[2], А.А. Рябинин[1], М.А. Колесникова[2,3], Р.Х. Исаева[4], Л.П. Мамчиц[5], И.Н. Вальчук[6]

[1] Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия
[2] Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
[3] Рыбновская районная больница, Рыбное, Россия
[4] Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия
[5] Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь
[6] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Socio-demographic factors associated with low compliance with vaccination in parents of preschool children

G.R. Khasanova[1], N.V. Saperkin[2], A.A. Ryabinin[1], M.A. Kolesnikova[2,3], R.Kh. Isaeva[4], L.P. Mamchits[5], I.N. Valchuk[6]
[1] Kazan State Medical University, Kazan, Russia
[2] Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
[3] Rybnovskiy District Hospital, Rybnoye, Russia
[4] Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia
[5] Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
[6] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Резюме

Цель: оценить связь низкой приверженности родителей вакцинации детей дошкольного возраста с отдельными социально-демографическими факторами.

Материалы и методы: проведено анонимное онлайн-анкетирование 890 человек, дети которых посещают дошкольные образовательные учреждения. В опросе приняли участие респонденты из 5 городов Российской Федерации и 2 городов Республики Беларусь. Для оценки связи с такими потенциальными факторами риска, как город проживания, возраст опрошенных, количество детей в семье, уровень образования родителей, уровень дохода семьи, проведены однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Рассчитаны показатели отношения шансов и 95% доверительные интервалы (95%ДИ). Для статистического анализа использована среда R 4.3.1 (RStudio).

Результаты: 78,5% всех опрошенных заявили о положительном отношении к вакцинации. После получения результатов анкетирования респонденты разделены на 2 группы: 1 группа (180 человек): родители с низким уровнем приверженности вакцинации (не прививают детей или прививают частично, не всеми вакцинами из календаря прививок); 2 группа (710 человек): родители с высоким уровнем приверженности вакцинации (прививают детей всеми вакцинами в положенные сроки или с задержкой по срокам из-за эпизодов острых заболеваний ребенка). По результатам многофакторного анализа факторами, связанными с меньшим уровнем приверженности, оказались: возраст родителя старше 45 лет в сравнении с возрастом 18–24 лет (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,11–10,35), наличие среднего специального образования (в сравнении с высшим) (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,01–2,39),

Abstract

The aim of the study is to assess the relationship between low parental compliance with child immunization and individual socio-demographic factors.

Materials and methods. An anonymous online questionary was sent to people whose children attend preschool educational institutions. 890 respondents from 5 cities of the Russian Federation and 2 cities of the Republic of Belarus took part in the survey. To assess the relationship with such potential risk factors as city of residence, age of respondents, number of children in the family, level of education of parents, level of family income, binary logistic regression analysis was performed. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. R 4.3.1 (RStudio) environment was used for statistical analysis.

Results. 78.5% of all respondents stated a positive attitude towards vaccination. After receiving the survey results, respondents were divided into two groups: group 1 (180 people): parents with a low level of compliance with child immunization (they do not vaccinate their children or vaccinate them partially, not with all the vaccines from the vaccination schedule); group 2 (710 people): parents with a high level of compliance with child immunization (they vaccinate their children with all vaccines on time or with a delay in the schedule due to episodes of acute illnesses of the child). According to the results of logistic regression analysis, the factors statistically significantly associated with a lower level of adherence were: parent's age over 45 years compared to 18-24 years (OR 3,32; 95% CI 1,11–10,35), professional but not higher education (compared to higher education) (OR 1,55; 95% CI 1,01–2,39), moderate level of income (compared to high level) (OR 1.97; 95% CI 1,12–3,54). Respondents from Makhachkala were found to have the lowest probability of

средний уровень дохода (в сравнении с высоким) (ОШ 1,97 (95% ДИ 1,12–3,54). Для респондентов из Махачкалы выявлена наименьшая вероятность быть приверженным вакцинации (ОШ 4,90; 95% ДИ 2,29–10,85 в сравнении с референтным городом – Альметьевском).

Заключение: выявлен низкий уровень приверженности родителей вакцинации детей (79,8%), недостаточный для предотвращения эпидемий. Низкая приверженность вакцинации ассоциировалась с более старшим возрастом родителя, меньшим уровнем образования и дохода семьи. Связь с количеством детей в семье не установлена.

Ключевые слова: *вакцинация, профилактические прививки, иммунизация, приверженность вакцинации, факторы риска низкой приверженности вакцинации.*

being adherent to vaccination (OR 4,90; 95% CI 2,29–10,85 compared to the reference city – Almetyevsk).

Conclusion. A low level of parental compliance to child vaccination (79.8%) was found, which is insufficient to prevent epidemics. Low compliance to vaccination was associated with older parental age, lower education level and family income. No connection with the number of children in the family was found.

Key words: *vaccination, immunization, compliance with immunization, risk factors for low compliance with immunization.*

Введение

Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний является важным инструментом в достижении и поддержании эпидемиологического благополучия. Эффективность и безопасность ее убедительно подтверждены десятками лет практического применения. По данным UNICEF, вакцинация позволяет сохранить до 4,5 млн жизней ежегодно [1]. Внедрение в систему здравоохранения массовой вакцинации от ряда инфекционных заболеваний кардинально повлияло на характеристики и проявления эпидемических процессов многих нозологий, которые мы сегодня относим к инфекциям, управляемым средствами иммунопрофилактики.

К сожалению, несмотря на наличие доказательств эффективности вакцинации, во всех регионах и государствах имеется определенная доля людей с негативным отношением к прививкам, и это явление не новое. Антивакцинальное движение зародилось практически сразу после начала массового использования первых вакцин – прививок от натуральной оспы. Уже с XIX в. упоминаются объединения людей, протестующих против вакцинации, такие как Национальная лига антивакцинации (Великобритания, 1866 г.), Американское общество антивакцинации (США, 1879 г.) и др. [2].

История дает нам немало примеров того, как распространение антивакцинальных идей и настроений приводило к серьезным эпидемическим вспышкам с масштабными человеческими потерями. В качестве примеров можно вспомнить эпидемии коклюша в Германии, Швеции, Великобритании, Японии в 1970–1980-е гг., эпидемии полиомиелита в Нигерии (2001–2009 гг.) и Таджикистане (2010 г.) [3], а также беспрецедентная для «нового» времени эпидемия дифтерии в России в 1993–1996 гг., во время которой заболели более 104 000 человек и скончались около 6000 человек. Причиной стал низкий охват населения вакцинацией от дифтерии, коклюша и столбняка на фоне масштабной антивакцинальной компании в средствах массовой информации [4].

Начало 2025 г. ознаменовалось ростом числа случаев заболеваний корью в США: за первые 3 месяца года было подтверждено 607 случаев заболевания; при этом 97% пациентов не были вакцинированы или не имели информации о введении хотя бы одной дозы вакцины [5]. По данным на 2 мая 2025 г. количество случаев составило уже 935, из них 3 – летальных [6].

На готовность населения вакцинироваться или вакцинировать своих детей могут влиять разнообразные факторы, и они различны для разных регионов, временных периодов и отдельных вакцин [7]. Опубликованы результаты отдельных исследований потенциальных факторов, влияющих на приверженность вакцинации, проведённых в странах Южной Америки, Африки, Азии, Саудовской Аравии [8–10]. К примеру, в работе M.Li et al. было показано существенное влияние уровня образования и пола на готовность вакцинироваться против коронавирусной инфекции [11]. Российскими учеными регулярно проводятся исследования по оценке отношения населения к вакцинации с использованием различных инструментов, включая анализ запросов в сети Интернет [12,13], однако большая часть этих работ посвящены оценке отношения населения к вакцинации в целом и не содержат информации о социально-демографических факторах, ассоциированных с низкой приверженностью родителей к вакцинации детей.

Цель исследования – оценить связь низкой приверженности родителей вакцинации детей дошкольного возраста с отдельными социально-демографическими факторами.

Материалы и методы исследования

Исследование носило поперечный (срезовый) характер. Проведено онлайн-анкетирование родителей детей в возрасте от 2 до 7 лет, посещаю-

щих дошкольные образовательные учреждения, с использованием платформы Google. Анкета включала 16 вопросов; среди них — вопросы с одним вариантом ответа для получения социально-демографических данных и вопросы с несколькими вариантами ответов для оценки отношения и приверженности родителей к вакцинации. При наличии в семье нескольких детей при ответах на вопросы, касающиеся вакцинации ребенка, родителей просили дать информацию применительно к прививкам последнего ребенка. Анкета анонимная; персональные данные не собирались.

В исследовании приняли участие взрослые респонденты из городов Российской Федерации (5 городов) и Республики Беларусь (2 города), в том числе 161 человек из г. Казани и 111 человек из г. Альметьевска (Республика Татарстан), 230 человек из г. Нижнего Новгорода (Нижегородская область), 76 респондентов из г. Махачкалы (Республика Дагестан), 114 человек из г. Рыбное (Рязанская область), а также 109 родителей из г. Гомеля и 89 — из г. Минска (Республика Беларусь). Всего проанкетировано 890 человек. Анкетирование проведено в течение апреля 2023 г. — февраля 2025 г.

Статистический анализ проведен с использованием среды R 4.3.1 (RStudio) [14]. Проверка вида распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро — Уилка и графиков QQ. Абсолютные величины представлены в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением (M±σ). Относительные величины приведены в виде интенсивных показателей (долей). Для оценки связи с потенциально влияющими на приверженность факторами проведен логистический регрессионный анализ (однофакторный и многофакторный). Оценивалась связь с такими потенциальными факторами риска, как город проживания, возраст опрошенных, количество детей в семье, уровень образования родителей, уровень дохода семьи. Результаты представлены в виде показателей отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Пороговый уровень статистической значимости различий определен как p = 0,05.

Среди родителей, принявших участие в анкетировании, преобладали женщины. Большая часть респондентов (85%) была в возрасте от 25 до 44 лет. Средний возраст анкетированных варьировал от 29,6 лет в г. Нижнем Новгороде до 36,0 лет в г. Махачкале. Большая часть опрошенных (70%) имели 1 — 2 детей; наибольшее количество респондентов, имеющих 3 и более детей, было в г. Махачкале (57%) и в г. Казани (44%). В каждом городе не менее половины респондентов отметили наличие высшего образования. Оценка родителями уровня их дохода различалась в разных городах. Наибольшее количество людей с доходами высокими и выше среднего отмечено среди респондентов из г. Казани и г. Альметьевска (92% и 89% соответственно), с доходами средним или ниже среднего — в г. Минске, г. Гомеле и г. Махачкале (83%, 82% и 64% соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика участников исследования в зависимости от города проживания

Характеристики респондентов	Город проживания							
	Альметьевск (n = 111)	Гомель (n = 109)	Казань (n = 161)	Махачкала (n = 76)	Нижний Новгород (n = 230)	Рыбное (n = 114)	Минск (n = 89)	Всего (n = 890)
Женщины	111 (100%)	108 (99%)	137 (85%)	75 (97%)	219 (95%)	114 (100%)	85 (95%)	886 (99%)
Возраст:								
18 — 24 года	20 (18%)	2 (2%)	42 (26%)	4 (5%)	3 (1%)	3 (3%)	2 (2%)	76 (9%)
25 — 34 года	46 (41%)	59 (54%)	51 (32%)	32 (42%)	111 (48%)	60 (53%)	36 (40%)	395 (44%)
35 — 44 года	44 (40%)	46 (42%)	45 (28%)	34 (45%)	105 (46%)	48 (42%)	46 (52%)	368 (41%)
45 лет и старше	1 (1%)	2 (2%)	23 (14%)	6 (8%)	11 (5%)	3 (3%)	5 (6%)	51 (6%)
M±σ (годы)	33,4±4,5	34,9±5,6	33,8±9,8	36,0±7,1	29,6±11,3	34,2±5,8	35,6±6,3	34,1±7,0
Образование:								
высшее	89 (80%)	55 (50%)	126 (78%)	51 (67%)	183 (80%)	71 (62%)	67 (75%)	642 (72%)
среднее специальное	22 (19%)	36 (33%)	34 (21%)	9 (12%)	32 (14%)	33 (29%)	17 (19%)	183 (21%)
среднее	0	18 (17%)	1 (1%)	16 (21%)	15 (7%)	10 (9%)	5 (6%)	65 (7%)
Уровень дохода:								
высокий	53 (48%)	2 (2%)	90 (56%)	3 (4%)	57 (25%)	29 (25%)	3 (3%)	237 (27%)
выше среднего	45 (41%)	18 (16%)	58 (36%)	25 (33%)	82 (36%)	37 (32%)	12 (13%)	277 (31%)
средний	12 (11%)	79 (72%)	11 (7%)	43 (57%)	86 (37%)	46 (40%)	60 (67%)	337 (38%)
ниже среднего	1 (1%)	10 (10%)	2 (1%)	5 (7%)	5 (2%)	2 (2%)	14 (16%)	39 (4%)
Количество детей в семье:								
1	37 (33%)	33 (30%)	46 (29%)	7 (9%)	88 (38%)	34 (30%)	35 (39%)	280 (31%)
2	30 (27%)	46 (42%)	44 (27%)	26 (34%)	110 (48%)	59 (52%)	34 (38%)	350 (39%)
3 и более	44 (40%)	30 (28%)	71 (44%)	43 (57%)	32 (14%)	21 (18%)	20 (22%)	260 (29%)

M±σ — среднее значение ± среднеквадратичное отклонение.

Результаты исследования

Положительное отношение к вакцинации детей отмечено у большинства респондентов: на вопрос анкеты: «Как вы относитесь к вакцинации детей?» был получен ответ «Положительно» от 42 чел. (55%) в Махачкале, 79 чел. (72%) — в Гомеле, 88 чел. (77%) в г. Рыбное , 178 чел. (77%) — в Нижнем Новгороде, 92 чел. (83%) — в Альметьевске, 74 чел. (83%) — в Минске и 146 чел. (91%) — в Казани.

После получения результатов анкетирования все респонденты были разделены на 2 группы, с которыми был проведен регрессионный анализ для реализации цели исследования.

1 группа (180 человек, 20,2% от общего числа респондентов): родители с низким уровнем приверженности вакцинации. К этой группе мы отнесли родителей, которые отметили, что не прививают детей или прививают частично (не всеми вакцинами из календаря прививок — в связи с тем, что отдельные вакцины они считают неважными и ненужными).

2 группа (710 человек, 79,8% от общего числа респондентов): родители с высоким уровнем приверженности вакцинации. В эту группу вошли респонденты, ответившие, что прививают детей всеми вакцинами в положенные сроки или иногда — с задержкой по срокам из-за эпизодов острых заболеваний ребенка. Распределение потенциальных факторов риска в группах с высоким и низким уровнем приверженности представлено в таблице 2.

По результатам однофакторного анализа с меньшей приверженностью родителей вакцинации детей статистически значимо были ассоциированы такие факторы, как возраст (во всех возрастных группах приверженность была ниже, чем в группе 18—24 года), средний уровень образования, уровень дохода ниже высокого. Также меньший уровень приверженности был выявлен в семьях, имеющих 2 детей, в сравнении с семьями, имеющими 1 ребенка. Что касается места проживания, в качестве референтного города был выбран г. Альметьевск (первый по алфавиту). В сравнении с ним вероятность быть неприверженным была выше в Махачкале и Нижнем Новгороде (ОШ = 6,75 и ОШ=2,01 соответственно) (табл. 3). В связи с тем, что для всех потенциальных факторов в однофакторном анализе была установлена ассоциация с уровнем приверженности, все они были включены в модель для многофакторного анализа. По результатам многофакторного анализа, учитывающего взаимное влияние различных компонентов модели, факторами, статистически значимо связанными с меньшим уровнем приверженности, оказались: возраст старше 45 лет в срав-

Таблица 2

Частота потенциальных факторов риска в зависимости от выявленного уровня приверженности к вакцинации детей

Переменная	Группа 1 (низкая приверженность), n=180	Группа 2 (высокая приверженность), n=710
Город проживания:		
Альметьевск	15 (13,5%)	96 (86,5%)
Гомель	21 (19,3%)	88 (80,8%)
Казань	14 (8,7%)	147 (91,3%)
Махачкала	39 (51,3%)	37 (48,7%)
Минск	20 (22,5%)	69 (77,5%)
Нижний Новгород	55 (23,9%)	175 (76,1%)
Рыбное	16 (14,0%)	98 (86%)
Возрастные группы:		
18—24 года	8 (10,5%)	68 (89,5%)
25—34 года	79 (20%)	316 (80%)
35—44 года	79 (21,5%)	289 (78,5%)
45 лет и старше	14 (27,5%)	37 (72,5%)
Образование:		
высшее	119 (19%)	523 (81%)
среднее специальное	42 (23%)	141 (77%)
среднее	19 (29%)	46 (71%)
Уровень дохода:		
высокий	23 (10%)	214 (90%)
выше среднего	58 (21%)	219 (79%)
средний	87 (26%)	250 (74%)
ниже среднего	12 (31%)	27 (69%)
Количество детей в семье:		
1 ребенок	49 (17,5%)	231 (82,5%)
2 детей	88 (25,1%)	262 (74,9%)
3 и больше детей	43 (16,54%)	217 (83,5%)

нении с возрастом 18 – 24 года, наличие среднего специального образования (в сравнении с высшим), средний уровень дохода (в сравнении с высоким) и проживание в г. Махачкале. Число детей в семье утратило свою значимость как фактор риска низкой приверженности (табл. 3).

Обсуждение

Решение о вакцинации детей до 15 лет могут принимать только родители, и в условиях доступности вакцин именно они играют решающую роль в защите детей от вакциноуправляемых инфекций. В связи с этим работа по повышению приверженности к детским профилактическим прививкам среди родителей, особенно родителей «организованных» детей, чрезвычайно важна для поддержания эпидемиологического благополучия. Доступность разного рода информации, зачастую противоречивой, активная пропаганда со стороны «антипрививочников» не способствуют формированию ответственного отношения населения к вакцинации. В нашем исследовании большая часть родителей (от 55 до 92% в разных городах России и Беларуси, что в целом составило 78,5% от общего числа опрошенных) отметили положительное отношение к вакцинации. Высокий фактический уровень приверженности по результатам вакцинации детей продемонстрировали 79,8% опрошенных. Эти показатели нельзя назвать удовлетворительными, так как в условиях относительно низких показателей заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями и снижением доли людей, имеющих постинфекционный иммунитет, для защиты от эпидемий большинства инфекционных

Таблица 3

Результаты однофакторного и многофакторного анализов связи низкой приверженности вакцинации с потенциальными факторами риска

Характеристики	ОШ нескорректированное (нОШ); 95% ДИ	P	ОШ скорректированное (сОШ); 95% ДИ	P
Город проживания				
Альметьевск*	1	–	1	–
Гомель	1,53 (0,74 – 3,19)	0,2509	0,86 (0,39 – 1,96)	0,7105
Казань	0,61(0,28 – 1,32)	0,2090	0,59 (0,27 – 1,32)	0,2013
Махачкала	6,75 (3,39 – 14,01)	**<0,0001**	4,90 (2,29 – 10,85)	**<0,0001**
Минск	1,85 (0,89 – 3,93)	0,1005	1,08 (0,48 – 2,47)	0,8563
Нижний Новгород	2,01 (1,1 – 3,86)	**0,0279**	1,38 (0,72 – 2,76)	0,3423
Рыбное	1,04 (0,49 – 2,25)	0,9097	0,66 (0,30 – 1,49)	0,3193
Возрастные группы				
18 – 24 года*	1	–	1	–
25 – 34 года	2,12 (1,03 – 4,95)	**0,0500**	1,51 (0,66 – 3,84)	0,3492
35 – 44 года	2.32 (1,13 – 5,42)	**0,0327**	1,84 (0,77 – 4,86)	0,1888
45 лет и старше	3,21 (1,26 – 8,72)	**0,0167**	3,32 (1,11 – 10,35)	**0,0329**
Образование				
Высшее*	1	–	1	–
Среднее специальное	1,31 (0,87 – 1,94)	0,1846	1,55 (1,01 – 2,39)	0,0486
Среднее	1,81(1.01 – 3,17)	**0,0405**	1,32 (0,68 – 2,47)	0,4019
Уровень дохода семьи				
Высокий*	1	–	1	–
Выше среднего	2,46 (1,49 – 4,21)	**0,0007**	1,74 (1,01 – 3,09)	0,051
Средний	3,24 (2,01 – 5,41)	**<0,0001**	1,97 (1,12 – 3,54)	**0,0203**
Ниже среднего	4,13 (1,91 – 9,17)	**0,0005**	2,35 (0,93 – 5,78)	0,0664
Количество детей в семье				
1 ребенок*	1	–	1	–
2 детей	1,58 (1,07 – 2,35)	**0,0214**	1,32 (0,86 – 2,03)	0,2079
3 детей и больше	0,93 (0,59 – 1,46)	0,7665	0,67 (0,38 – 1,16)	0,1601

* – референтная группа; ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости разницы с референтной группой.

заболеваний охват прививками детей определенных возрастных групп должен составлять не менее 95% [15]. Следует отметить, что в эту группу вошли также родители, которые отметили некоторые задержки с введением отдельных вакцин вследствие острых заболеваний ребенка; при этом нарушения графика иммунизации (даже вынужденные) могут вносить свой негативный вклад в формирование популяционного иммунитета [7,10].

Путем анонимного онлайн-анкетирования с участием жителей российских и белорусских городов мы попытались выявить факторы, которые могут быть ассоциированы с низкой приверженностью вакцинации родителей детей, посещающих детские образовательные учреждения. Продемонстрирована связь низкой приверженности вакцинации с более старшим возрастом родителей, при этом статистически значимая разница продемонстрирована для возрастной группы старше 45 лет в сравнении с возрастной группой 18—24 года. Этот факт может быть обусловлен меньшей подверженностью молодых людей мифам о чем-либо, включая мифы о вакцинации, и большей склонностью доверять научной информации, что, впрочем, требует дополнительных исследований. Аналогичные данные о влиянии возраста приведены, к примеру, T. Achimaş-Cadariu et al. — в систематическом обзоре исследований, проведенных в европейских странах, они выявили меньшие шансы вакцинировать детей от папилломавирусной инфекции для родителей старше 40 лет в сравнении с родителями моложе 40 лет (ОШ = 0,86; 95% ДИ 0,84—0,89) [16].

Наименьший уровень приверженности продемонстрировали люди со средним специальным образованием в сравнении с высшим. Для группы респондентов со средним образованием статистически значимой разницы в сравнении с группой с высшим образованием в уровне приверженности вакцинации выявлено не было. Это может быть объяснено как малым размером группы (группа со средним образованием была наименьшей), так и возможным влиянием возраста (в эту группу могли войти молодые люди, обучающиеся в вузах, но еще не закончившие обучение). Аналогичная тенденция (обратная корреляция с уровнем образования была выявлена в исследовании приверженности родителей вакцинации от кори, паротита и краснухи, проведенном в Испании: среди родителей с высоким уровнем приверженности вакцинации уровень образования «не выше среднего» имели 6,7% родителей, а в группе с низкой приверженностью таковых было 21% [17]. Для сравнения в исследовании А.В. Шишовой, основанном на интервьюировании 226 родителей во время посещения ими детских поликлиник г. Иваново и Ивановской области, уровень приверженности родителей вакцинации не зависел от уровня их образования [18].

Одним из факторов, ассоциированных с уровнем приверженности вакцинации, явился доход семьи: снижение уровня дохода сочеталось с меньшей долей приверженных к вакцинации родителей.

Если говорить о месте проживания респондентов, единственным «городом риска», ассоциированным с низкой приверженностью вакцинации, среди всех включенных в исследование городов оказалась Махачкала. Сравнение приверженности населения по городам и регионам не являлось целью нашего исследования; объемы выборок респондентов отдельно по каждому городу были небольшими. Все это, на наш взгляд, не позволяет делать выводов о связи места проживания с приверженностью вакцинации, а полученный результат можно считать предварительным. Для уточнения данного вопроса необходимо проведение более масштабных исследований. Тем не менее, социокультурные и религиозные различия, влияющие на возраст вступления в брак, количество детей в семье, уровень образования в разных регионах, равно как и экономическое состояние регионов и уровень обеспеченности населения медицинской помощью могут влиять на отношение населения к вакцинации и в том числе могли отразиться и на результатах данного исследования.

Систематический обзор, опубликованный в 2016 г. и суммировавший результаты исследований отношения населения к вакцинации, проведенных в 67 странах мира, выявил существенные межрегиональные различия: худшие показатели выявлены в европейских странах — во Франции доля людей, сомневающихся в безопасности вакцинации, была наибольшей и составила 41%, а доля людей с позитивным отношением к вакцинации была наибольшей в Бразилии. Интересно то, что население стран с более доступными медицинскими услугами и лучшим уровнем образования населения демонстрировало наименьший уровень приверженности вакцинации, исходя из чего авторы делают вывод о наличии обратной корреляции социоэкономического статуса и приверженности вакцинации [19].

В соответствии со Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. в качестве одной из задач ее реализации определено повышение приверженности населения вакцинации [15]; при этом нам представляется важным в том числе поиск причин и условий, связанных с феноменом отрицательного отношения людей к иммунизации. В конечном итоге выделение групп риска по низкой приверженности вакцинации может способствовать разработке клиент-ориентированных, персонифицированных профилактических стратегий.

Заключение

Выявлен низкий уровень приверженности родителей вакцинации детей (79,8%), явно недостаточный для предотвращения эпидемий. Низкая приверженность вакцинации ассоциировалась с более старшим возрастом родителя, меньшим уровнем образования и дохода семьи. Связи с количеством детей в семье не выявлено.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность ведущему специалисту-эксперту отдела надзора по гигиене детей и подростков Управления Роспотребнадзора по Нижегородской области Герасимовой Надежде Алексеевне и ассистенту кафедры эпидемиологии Дагестанского государственного медицинского университета Магомедалиевой Сабият Гизбуллаевне за помощь в организации и проведении исследования.

Литература

1. United Nations Children's Fund, The State of the World's Children 2023: For every child, vaccination, UNICEF Innocenti — Global Office of Research and Foresight, Florence, April 2023. https://www.unicefusa.org/sites/default/files/2023-04/SOWC- 2023-full-report-English.pdf

2. Wolfe R. Sharp L. Anti-vaccinationists past and present // BMJ. — 2002. — Vol. 325 — P. 430—432. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.430

3. Мац А.Н. Современные истоки антипрививочных измышлений и идеологии // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2013. — Т. 70, № 3. — С. 90—97.

4. Семенов Б.Ф., Таточенко В.К. Иммунопрофилактика детских инфекций: итоги и перспективы // Педиатрическая фармакология. — 2006. — Т.3, №1. — С. 41—44.

5. Kuppalli K., Omer S.B. Measles: the urgent need for global immunisation and preparedness // The Lancet. — 2025, May 3. — Vol. 405, Issue 10489 — P. 1565 — 1567. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00675-0.

6. https://www.cdc.gov/measles/data-research/index.html

7. Succi R.C.M. Vaccine refusal — what we need to know // J Pediatr (Rio J). — 2018. — Vol. 94, № 6. — P. 574-581. doi: 10.1016/j.jped.2018.01.008.

8. Konwea P.E, David F.A, Ogunsile S.E. Determinants of compliance with child immunization among mothers of children under five years of age in Ekiti State // Nigeria J Heal Res. — 2018. — Vol. 32. — P. 229—236.

9. Qazi U., Malik S., Raza U.A., Saad M., Zeeshan M.F., Anwar S. Compliance to timely vaccination in an Expanded Program on Immunization center of Pakistan // Vaccine. — 2019 Jul 26;37(32):4618-4622. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.044.

10. Hobani F., Alhala E. Factors related to parents' adherence to childhood immunization // BMC Public Health (2022): 22: 819. https://doi.org/10.1186/s12889-022-13232-7.

11. Li M., Luo Y., Watson R., Zheng Yu., Ren J., Tang J., Chen Y. Healthcare workers' (HCWs) attitudes and related factors to wards COVID-19 vaccination: a rapid systematic review // Post graduate Medical Journal, 2023, 99, 1172, 520—528 https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140195.

12. Плакида А.В., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Фельдблюм И.В., Лось Н.А., Иванова И.С. Повышение приверженности населения вакцинации: оценка и системный подход к реализации // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2022. — Т.21, №3. — С. 4—26. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26

13. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П., Коршунов В.А., Полибин Р.В. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2019. — Т. 4, № 4. — С. 8—18. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18

14. Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/

15. http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMkAQTZHTA6ixAxlY4lhYBEeM.pdf

16. Achimaș-Cadariu T., Pașca A., Jiboc N.M., Puia A., Dumitrașcu D.L. // Vaccine Hesitancy among European Parents-Psychological and Social Factors Influencing the Decision to Vaccinate against HPV: A Systematic Review and Meta-Analysis // Vaccines (Basel). — 2024 Jan 26;12(2):127. doi: 10.3390/vaccines12020127.

17. Reverte V., Zornoza-Moreno M., Molina-Salas Y.E., Romera-Guirado F.J., Del Carmen M., Celdrán-Navarro, Pérez-Martín J.J. Does a correlation exist between delayed vaccination and a decreased vaccine confidence? // Human vaccines & immunotherapeutics. — 2024. — VOL. 20, No. 1, 2419750. https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2419750

18. Шишова А.В., Жданова Л.А., Русова Т.В., Иванова И.В. Приверженность к вакцинации: взгляд родителей и медицинских работников детских поликлиник (на примере Ивановской области) // Здоровье населения и среда обитания. — 2023. — Т. 31, № 11. — С. 42—49. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-42-49

19. Larson H.J., de Figueiredo A/, Xiahong Z., Schulz W.S., Verger P., Johnston I.G., Cook A.R., Jones N.S. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey // EBioMedicine. — 2016 Oct;12:295-301. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.

References

1. United Nations Children's Fund, The State of the World's Children 2023: For every child, vaccination, UNICEF Innocenti — Global Office of Research and Foresight, Florence, April 2023. https://www.unicefusa.org/sites/default/files/2023-04/SOWC- 2023-full-report-English.pdf

2. Wolfe R. Sharp L. Anti-vaccinationists past and present // BMJ. — 2002. — Vol. 325 — P. 430—432. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.430.

3. Mats A.N. Sovremennyye istoki antiprivivochnykh izmyshleniy i ideologii // Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. — 2013. — T. 70, №3. — S. 90-97. (in Rus).

4. Semenov B.F., Tatochenko V.K. Immunoprofilaktika detskikh infektsiy: itogi i perspektivy // Pediatricheskaya farmakologiya. — 2006. — T.3, №1. — S. 41-44. (in Rus.)

5. Kuppalli K., Omer S.B. Measles: the urgent need for global immunisation and preparedness // The Lancet. — 2025, May 3. — Vol. 405, Issue 10489 — P. 1565 — 1567. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00675-0.

6. https://www.cdc.gov/measles/data-research/index.html

7. Succi R.C.M. Vaccine refusal — what we need to know // J Pediatr (Rio J). — 2018. — Vol. 94, № 6. — P. 574-581. doi: 10.1016/j.jped.2018.01.008.

8. Konwea P.E, David F.A, Ogunsile S.E. Determinants of compliance with child immunization among mothers of children under five years of age in Ekiti State // Nigeria J Heal Res. — 2018. — Vol. 32. — P. 229—236.

9. Qazi U., Malik S., Raza U.A., Saad M., Zeeshan M.F., Anwar S. Compliance to timely vaccination in an Expand-

ed Program on Immunization center of Pakistan // Vaccine. — 2019 Jul 26;37(32):4618-4622. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.044.

10. Hobani F., Alhala E. Factors related to parents' adherence to childhood immunization // BMC Public Health (2022): 22: 819. https://doi.org/10.1186/s12889-022-13232-7.

11. Li M., Luo Y., Watson R., Zheng Yu., Ren J., Tang J., Chen Y. Healthcare workers' (HCWs) attitudes and related factors to wards COVID-19 vaccination: a rapid systematic review // Post graduate Medical Journal, 2023, 99, 1172, 520—528 https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140195.

12. Plakida A.V., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Fel'dblyum I.V., Los' N.A., Ivanova I.S. Povysheniye priverzhennosti naseleniya vaktsinatsii: otsenka i sistemnyy podkhod k realizatsii // Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. — 2022. — T.21, №3. — S.4-26. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-4-26 (in Rus)

13. Briko N.I., Mindlina A.YA., Galina N.P., Korshunov V.A., Polibin R.V. Priverzhennost' razlichnykh grupp naseleniya immunoprofilaktike: kak izmenit' situatsiyu? // Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. — 2019. — T.4, №4. — S.8-18. https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18 (in Rus)

14. Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/

15. http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMkAQTZHTA6ixAxlY4lhYBEeM.pdf

16. Achimaș-Cadariu T., Pașca A., Jiboc N.M., Puia A., Dumitrașcu D.L. // Vaccine Hesitancy among European Parents-Psychological and Social Factors Influencing the Decision to Vaccinate against HPV: A Systematic Review and Meta-Analysis // Vaccines (Basel). — 2024 Jan 26;12(2):127. doi: 10.3390/vaccines12020127.

17. Reverte V., Zornoza-Moreno M., Molina-Salas Y.E., Romera-Guirado F.J., Del Carmen M., Celdrán-Navarro, Pérez-Martín J.J. Does a correlation exist between delayed vaccination and a decreased vaccine confidence? // Human vaccines & immunotherapeutics. — 2024. — VOL. 20, No. 1, 2419750. https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2419750

18. Shishova A.V., Zhdanova L.A., Rusova T.V., Ivanova I.V. Priverzhennost' k vaktsinatsii: vzglyad roditeley i meditsinskikh rabotnikov detskikh poliklinik (na primere Ivanovskoy oblasti) // Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya. — 2023. — T. 31, № 11. — S. 42—49. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-42-49.

19. Larson H.J., de Figueiredo A/, Xiahong Z., Schulz W.S., Verger P., Johnston I.G., Cook A.R., Jones N.S. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey // EBioMedicine. — 2016 Oct;12:295-301. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.

Авторский коллектив:

Хасанова Гульшат Рашатовна — заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)236-68-92, e-mail: gulshat.hasanova@kazangmu.ru

Саперкин Николай Валентинович — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(831)422-12-50, e-mail: saperkin_nv@pimunn.net

Рябинин Антон Александрович — студент 6 курса Казанского государственного медицинского университета; тел.: 8(843)236-68-92, e-mail: sovershenno111@gmail.com

Колесникова Мария Сергеевна — ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Приволжского исследовательского медицинского университета; врач-эпидемиолог Рыбновской районной больницы; тел.: 8(831)422-12-50, e-mail: mari.kolesnikova98@mail.ru

Исаева Рукият Халилбаиновна — ассистент кафедры эпидемиологии Дагестанского государственного медицинского университета; тел.: 8(8722)67-07-94, e-mail: rukiyat.isaeva.85@mail.ru

Мамчиц Людмила Павловна — заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375-23-255-04-75, e-mail: epidem@gsmu.by

Вальчук Ирина Николаевна — заведующий кафедрой эпидемиологии Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375-17-365-94-23, e-mail: Irina.valchuk@tut.by

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-82-89

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ HBSAG И РНК ВГВ КАК МАРКЕРЫ СКРЫТОЙ ВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ У HBEAG–НЕГАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

А.М. Рахманова[1], Р.И. Касимова[1], Э.И. Мусабаев[1], М.И. Рахманов[1], У.Х. Мирзаев[1,2]

[1] Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

[2] Фармацевтический технический университет, Ташкент, Узбекистан

Quantitative HBsAg and HBV RNA as markers of latent viral activity in HBeAg-negative patients: a cohort study in Uzbekistan

A.M. Rakhmanova[1], R.I. Kasimova [1], E.I. Musabayev [1], M.I. Rakhmanov [1], U. Kh. Mirzayev[1,2]

[1]Research Institute of Virology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

[2]Pharmaceutical Technical University, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Хронический гепатит В остается глобальной проблемой здравоохранения: более 296 млн носителей вируса и высокая смертность от осложнений. В Узбекистане распространенность HBsAg достигает 3,7%, что актуализирует совершенствование диагностики. Традиционные маркеры (ДНК ВГВ, HBeAg) ограничены, особенно при персистенции вируса через кзкДНК и интегрированную ДНК (иДНК). Целью исследования стало изучение взаимосвязи ДНК ВГВ, РНК ВГВ и количественного HBsAg (qHBsAg) у наивных пациентов, с акцентом на парадоксальную диссоциацию маркеров.

Материалы и методы: в проспективное исследование включены 116 взрослых пациентов с хроническим HBV без предшествующей терапии. Критерии исключения: цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, аутоиммунные заболевания. Проведено определение ДНК (полимеразная цепная реакция (ПЦР)), РНК (RT-ПЦР) и qHBsAg (ИФА). Группы: ДНК+/РНК+ (48 пациентов — 41,4%), ДНК-/РНК+ (48 пациента — 20,7%), ДНК-/РНК- (44 пациента — 37,9%).

Результаты: медиана qHBsAg в группах ДНК+/РНК+ и ДНК-/РНК- была сопоставима (4300 vs 1840 МЕ/мл, p=0,12), но значительно выше у ДНК-/РНК+ (8300 МЕ/мл, p<0,003). У HBeAg+ пациентов выявлена корреляция РНК ВГВ с qHBsAg (r=0,592, p<0,001), у HBeAg связь отсутствовала. Группа ДНК-/РНК+ характеризовалась повышенным АЛТ (34,8 vs 27,8 Ед/л, p=0,01) и лимфоцитозом, что указывает на иммунную активацию.

Выводы: парадоксальная диссоциация маркеров ВГВ у наивных пациентов демонстрирует, что фенотип ДНК-/РНК+ связан с активной транскрипцией кзкДНК без репликации ДНК, что сопровождается высокими qHBsAg и субклиническим гепатитом. Интеграция анализа РНК ВГВ и qHBsAg в клиническую практику улучшит стратификацию пациентов, особенно в регионах

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) remains a global health challenge with over 296 million virus carriers and high mortality from complications. In Uzbekistan, HBsAg prevalence reaches 3.7%, highlighting the need for improved diagnostic approaches. Traditional markers (HBV DNA, HBeAg) have limitations, particularly in cases of viral persistence through covalently closed circular DNA (cccDNA) and integrated DNA (iDNA). The study aimed to investigate the relationship between HBV DNA, HBV RNA, and quantitative HBsAg (qHBsAg) in treatment-naive patients, with emphasis on paradoxical marker dissociation.

Methods. This prospective study included 116 adult patients with chronic HBV infection without prior antiviral therapy. Exclusion criteria comprised cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and autoimmune diseases. HBV DNA was determined by PCR, HBV RNA by RT-PCR, and qHBsAg by enzyme immunoassay (EIA). Patients were stratified into three groups: DNA+/RNA+ (48 patients — 41.4%), DNA-/RNA+ (24 patients — 20.7%), and DNA-/RNA- (44 patients — 37.9%).

Results. The median qHBsAg levels in DNA+/RNA+ and DNA-/RNA- groups were comparable (4,300 vs 1,840 IU/mL, p=0.12), but significantly higher in the DNA-/RNA+ group (8,300 IU/mL, p<0.003). In HBeAg-positive patients, a correlation was observed between HBV RNA and qHBsAg (r=0.592, p<0.001), while no association was found in HBeAg-negative patients. The DNA-/RNA+ group was characterized by elevated ALT levels (34.8 vs 27.8 U/L, p=0.01) and lymphocytosis, indicating immune activation.

Conclusion. The paradoxical dissociation of HBV markers in treatment-naive patients demonstrates that the DNA-/RNA+ phenotype is associated with active cccDNA transcription without DNA replication, accompanied by elevated qHBsAg levels and subclinical hepatitis. Integration of HBV RNA and qHBsAg analysis into clinical practice will improve

с доминированием HBeAg-негативных форм. Результаты подчеркивают необходимость пересмотра диагностических алгоритмов для оптимизации лечения хронического HBV.

Ключевые слова: *хронический гепатит В, количественный HBsAg, ковалентно-замкнутая кольцевая ДНК, интегрированная вирусная ДНК, вирусологический парадокс.*

patient stratification, particularly in regions where HBeAg-negative forms predominate. These findings underscore the necessity for revising diagnostic algorithms to optimize chronic HBV management.

Key words: *Chronic hepatitis B, HBV DNA, HBV RNA, HBsAg, cccDNA.*

Введение

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) сохраняет статус глобальной медико-социальной проблемы. Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 296 млн человек являются носителями ВГВ-инфекции, при этом ежегодно регистрируется свыше 820 тысяч летальных исходов, связанных с её осложнениями [1—3]. В контексте Узбекистана эпидемиологическая значимость заболевания подчёркивается данными скрининга 2022—2023 гг., выявившего распространённость HBsAg на уровне 3,7%, что диктует необходимость совершенствования подходов к диагностике и динамическому наблюдению [4].

Традиционные лабораторные маркеры ХВГВ, такие как вирусная и HBeAg, демонстрируют ограниченную диагностическую ценность в современных реалиях. Количественное определение вирусного гепатита В (ВГВ), оставаясь «золотым стандартом» оценки репликационной активности, не отражает транскрипционный потенциал ковалентно-замкнутой кольцевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (кзкДНК) — ключевой формы персистенции вируса в гепатоцитах. HBeAg утрачивает информативность у 85—90% пациентов с HBeAg-негативным вариантом течения. Отдельную проблему представляет интегрированная ВГВ (иДНК), способная продуцировать HBsAg независимо от репликационного цикла, оставаясь недетектируемой стандартными методами [5, 6].

Биологическая гетерогенность источников HBsAg принципиально трансформирует понимание патогенеза ВГВ. кзкДНК, резистентная к действию нуклеоз(т)идных аналогов, служит матрицей для синтеза прегеномной рибонуклеиновой кислоты (пгРНК) и структурных белков вируса. Параллельно иДНК, интегрированная в геном гепатоцита, обеспечивает постоянную продукцию HBsAg даже при полном подавлении репликации, что особенно характерно для HBeAg-негативного статуса. Эти механизмы лежат в основе феномена диссоциации между уровнем виремии и концентрацией HBsAg, широко наблюдаемого в клинической практике [7].

Цель исследования обусловлена необходимостью повышения точности оценки остаточной вирусной активности у пациентов с хроническим гепатитом В, особенно в условиях, когда традиционные маркеры — ДНК ВГВ и HBeAg — оказываются недостаточно информативными. Несмотря на успехи антивирусной терапии и внедрение нуклеозидных/нуклеотидных аналогов, устойчивость и персистенция вируса обеспечиваются наличием ковалентно-замкнутой кольцевой (кзкДНК) и интегрированной ВГВ, которые продолжают поддерживать транскрипцию вирусных белков и антигенов даже при отсутствии детектируемой ВГВ в сыворотке [8].

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института вирусологии (Узбекистан) в период с января 2023 г. по май 2024 г. В проспективную когорту включены 116 наивных (никогда не получавшие противовирусную терапию) пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), соответствующих критериям EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) 2017. Критерии включения: возраст ≥18 лет, подтвержденная моноинфекция ВГВ (исключение коинфекций вирусный гепатит Д (ВГД), вирусный гепатит С (ВГС), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), отсутствие предшествующего лечения нуклеоз(т)идными аналогами или интерферонами. Критерии исключения: декомпенсированный цирроз печени (классы по Чайлд — Пью В и С), гепатоцеллюлярная карцинома, аутоиммунные заболевания, беременность.

Комплексное обследование включало вирусологические, биохимические и гематологические исследования. Количественное определение ВГВ выполняли методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen) с чувствительностью 10 МЕ/мл. РНК ВГВ детектировали с использованием набора ROSSAmed ВГВ-РНК (ООО «РОССА») методом RT-ПЦР с порогом обнаружения 20 МЕ/мл. Уровень qHBsAg определяли иммуноферментным анализом (набор «ВЕКТОР БЕСТ») в диапазоне 0,9—100,000 МЕ/мл. Биохимические показатели (АЛТ, АСТ, билирубин) анали-

зировали на автоматическом анализаторе Cobas c501 «Mindray» (Россия), гематологический профиль — на «Mindray» (Россия).

Участники разделены на группы по статусу ВГВ:

Группа 1 (n = 48): ДНК ВГВ + (медиана $9{,}25 \times 10^2$ МЕ/мл).

Группа 2 (n = 68): ДНК ВГВ (подтверждено 2 последовательными тестами), с дальнейшим подразделением на подгруппы 2А (РНК ВГВ +, n = 24) и 2Б (РНК ВГВ-, n = 44).

Статистический анализ выполнен в GraphPad Prism 9.0. Для сравнения групп использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни, критерий Краскела — Уоллиса. Корреляционный анализ проведён методом Спирмена. Порог статистической значимости установлен на уровне $p < 0{,}05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №12 от 15.12.2022). Все участники предоставили информированное согласие. Дизайн исследования гарантировал стандартизированный подход к оценке взаимосвязей между вирусными маркерами у наивных пациентов, что позволило выявить парадоксальные закономерности в продукции HBsAg.

Результаты исследования

Возраст участников варьировал от 22 до 78 лет, составив в среднем 37,9±11,8 года (рис. 1). Гендерное распределение характеризовалось преобладанием женщин — 79 человек (68,6%), тогда как мужчины составили 37 человек (31,4%). HBeAg-позитивный статус выявлен лишь у 4 пациентов (3,1%), что отражает доминирование HBeAg-негативной формы инфекции в изучаемой популяции.

Стратификация когорты по статусу вирусных маркеров выявила, что 48 пациентов (41,4%) имели позитивную ДНК ВГВ, формируя группу активной репликации, тогда как 68 пациентов (58,6%) демонстрировали отрицательную ДНК ВГВ. Дальнейший анализ группы с негативной ДНК показал гетерогенность по статусу РНК ВГВ: у 24 пациентов (35,3%) сохранялась детектируемая РНК при отсутствии, формируя уникальную подгруппу ДНК-/РНК +, тогда как у 44 пациентов (64,7%) отмечалось полное отсутствие обоих маркеров репликации (ДНК-/РНК-).

Анализ количественного HBsAg выявил парадоксальные закономерности между группами. У пациентов с позитивной ВГВ ДНК медиана qHBsAg составила 4300 МЕ/мл (интерквартиль-

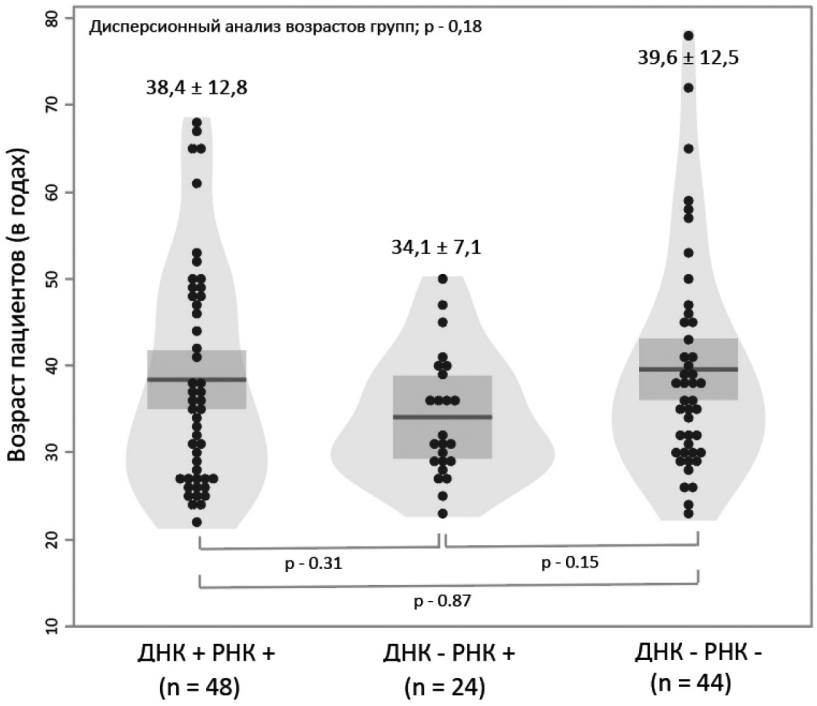

Рис. 1. Распределение возраста пациентов по репликационным вирусологическим группам по наличию ДНК и РНК вируса гепатита В: диаграмма-скрипка демонстрирует распределение возраста (в годах) среди 116 пациентов, стратифицированных по статусу ДНК и РНК ВГВ. Горизонтальные линии внутри распределений обозначают медианы, затенённые области отражают плотность распределения данных. Числовые значения над каждой группой представляют среднее значение ± стандартное отклонение. Дисперсионный анализ (ANOVA) выявил отсутствие статистически значимых различий в возрасте между группами (p = 0,18)

ный размах (ИКР) 1100—5300), что статистически не отличалось от группы с полным отсутствием репликационных маркеров (ДНК-/РНК-), где медиана qHBsAg достигала 1840 МЕ/мл (ИКР 118—7445) (p=0,12). Напротив, подгруппа ДНК-/РНК+ демонстрировала статистически значимо более высокие уровни qHBsAg с медианой 8300 МЕ/мл (ИКР 1725—29850), достоверно отличаясь как от группы ДНК+/РНК+ (p <0,003), так и от ДНК-/РНК- (p <0,003) (рис. 2).

Корреляционный анализ между РНК ВГВ и qHBsAg показал зависимость от HBeAg-статуса пациентов. У немногочисленной группы HBeAg-позитивных пациентов выявлена умеренная положительная корреляция (r=0,592, p <0,001), что согласуется с данными международных исследований. У HBeAg-негативных пациентов корреляция была существенно слабее (r=0,39), что отражает различные механизмы продукции HBsAg в зависимости от фазы заболевания.

Сравнительный анализ биохимических и гематологических показателей между группами выявил статистически значимые различия по ключевым параметрам (табл.). У пациентов с профилем ДНК-/РНК+ зафиксирована наивысшая медиана уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 34,8 Ед/л (29,2—54,7) против 30,5 Ед/л (24,8—36,9) в группе ДНК+/РНК+ и 27,8 Ед/л (27,8—30,5) в группе ДНК-/РНК- (p=0,01). Уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в группе ДНК-/РНК+ демонстрировал тенденцию к повышению (30,4 Ед/л; 25,5—34,5) по сравнению с другими группами, хотя глобальная значимость не достигнута (p=0,08).

Анализ белкового обмена выявил достоверно более высокий уровень общего белка в группе ДНК-/РНК+ по сравнению с ДНК+/РНК+ и ДНК-/РНК- (p=0,04). Гематологический профиль характеризовался снижением количества лейкоцитов в группе ДНК+/РНК+ относительно ДНК-/РНК+ и ДНК-/РНК- (p=0.02). Лимфоцитарное звено демонстрировало повышение в группах с активной транскрипцией: ДНК+/РНК+ и ДНК-/РНК+ против ДНК-/РНК- (p <0,01).

Показатели функции почек (креатинин, мочевина), уровни билирубина, щелочной фосфатазы, тромбоцитов и СОЭ не показали статистически значимых межгрупповых различий (p>0,05).

Полученные данные указывают на связь вирусной транскрипции с субклиническим гепатоцеллюлярным повреждением (повышение АЛТ) и активацией адаптивного иммунного ответа (лим-

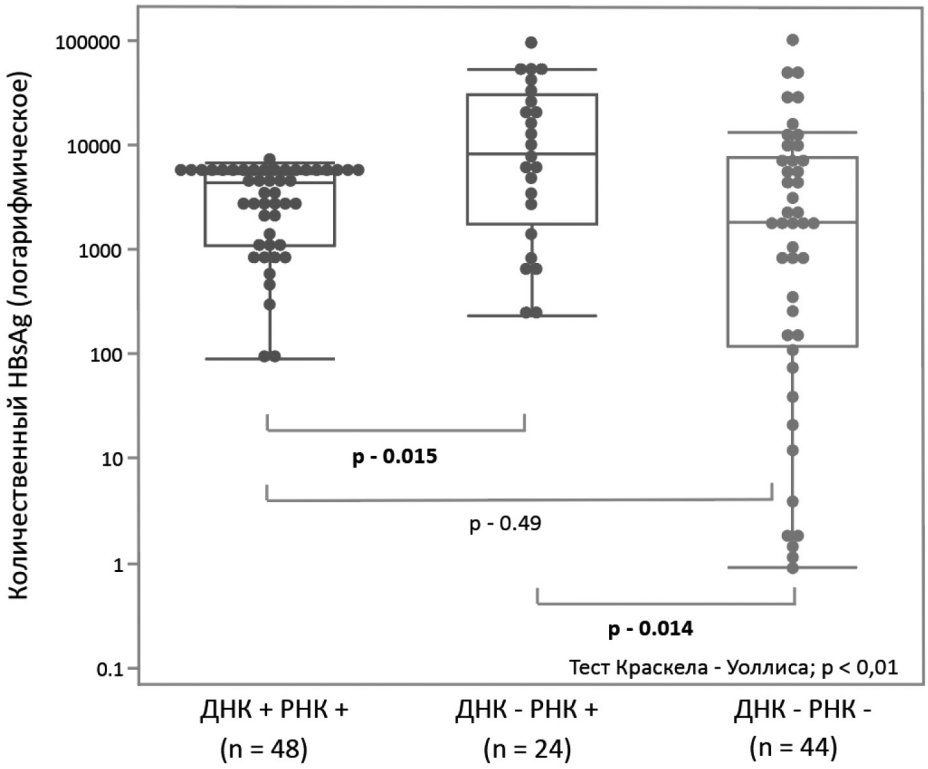

Рис. 2. Сравнение уровней количественного HBsAg между группами по репликационным вирусологическим группам по наличию ДНК и РНК вируса гепатита В: диаграммы размаха демонстрируют распределение количественного HBsAg (в логарифмическом масштабе) среди пациентов, стратифицированных по статусу ДНК и РНК HBV. Глобальное сравнение проведено с использованием теста Краскела — Уоллиса (p <0,01). Попарные сравнения выполнены с поправкой на множественные сравнения.

Таблица

Сравнение ключевых лабораторных параметров между группами

Показатели	ДНК + РНК +	ДНК − РНК +	ДНК − РНК -	p-значение*
	Медиана с интерквартильным размахом			
АЛТ (аланин-аминотрансфераза)	30,5 (24,8 – 36,9)	34,8 (29,2 – 54,7)	27,8 (27,8 – 30,5)	0,01
АСТ (аспартат-аминотрансфераза)	28,6 (18,9 – 32,3)	30,4 (25,5 – 34,5)	24,7 (21,0 – 29,6)	0,08
Общий билирубин	15,7 (13,6 – 17,4)	16,1 (12,0 – 17,6)	15,4 (12,5 – 17,8)	0,93
Мочевина	5,7 (5,6 – 6,9)	6,0 (5,7 – 6,5)	5,9 (5,6 – 6,7)	0,83
	Среднее со стандартным отклонением			p-значение**
Щелочная фосфатаза	163,5±51	171,8±30,1	174,9±63,1	0,77
Альбумин	32,4±2,8	33,2±2,4	32,4±2,7	0,51
Креатинин	74,3±17,9	76,1±9,4	74,6±10,1	0,87
Общий белок	71,5±2,4	72,8±2,1	71,3±2,3	0,04
Лейкоциты	5,8±1,5	6,8±1,7	6,9±2,6	0,02
Тромбоциты	226,3±59,5	229,5±52,1	232,5±59,6	0,87
Лимфоциты	32,5±6,1	32±6,9	28±6,5	<0,01
Скорость оседания эритроцитов	14±8,2	12,3±6,9	16,5±9,2	0,12

Данные представлены как медиана (25 – 75 перцентиль) для непараметрических и среднее±SD для параметрических переменных.
Для множественного сравнения показателей между группами при непараметрических данных использован тест Краскела – Уоллиса*, а для параметрических данных дисперсионный анализ (ANOVA)**.

фоцитоз). Выявленные различия подчеркивают необходимость интеграции вирусологических и иммунологических параметров для комплексной оценки статуса пациентов с ВГВ.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют сложную взаимосвязь между вирусологическими маркерами ВГВ, расходящуюся с традиционными представлениями о патогенезе хронической инфекции. Выявленный парадокс — сопоставимые уровни qHBsAg у пациентов с противоположными профилями репликации (ДНК+/РНК+ и ДНК-/РНК-) при значительном повышении этого показателя в группе ДНК-/РНК+ — требует многофакторной интерпретации, учитывающей биологию вируса и особенности иммунного ответа [6,7].

Основным объяснением наблюдаемых закономерностей может служить дуализм источников HBsAg, что широко признана в научной литературе. В группе ДНК+/РНК+ продукция антигена преимущественно обусловлена транскрипционной активностью кзкДНК, что подтверждается сильной корреляцией между РНК ВГВ и qHBsAg у HBeAg-позитивных пациентов. Напротив, в группе ДНК-/РНК- доминирующим источником HBsAg, вероятно, становится интегрированная вирусная ДНК, продуцирующая антиген независимо от репликационного цикла. Этот механизм хорошо согласуется с данными Gu et al. (2019), показавшими, что у HBeAg-негативных пациентов до 70% HBsAg может синтезироваться из иДНК [9,10]. Недавние исследования показывают, что транскрипционно активная интегрированная ДНК ВГВ может распространяться на всю печень у некоторых HBeAg-негативных пациентов, приводя к повсеместной экспрессии HBsAg независимо от репликации ВГВ [10].

Группа ДНК-/РНК+ представляет особый интерес, так как сочетание детектируемой РНК ВГВ при отсутствии ДНК указывает на продолжающуюся транскрипцию кзкДНК при блокированной репликации. Повышенные уровни qHBsAg в этой подгруппе (8300 vs 3100 – 3850 МЕ/мл) могут отражать компенсаторную гиперэкспрессию антигена, направленную на уклонение от иммунного ответа. Данная гипотеза подтверждается выявленным лимфоцитозом (32,5±6,1% vs 28±6,5%), свидетельствующим о продолжающейся иммунной активации [11, 12]. Это согласуется с гипотезой иммунного давления — при активации иммунной системы вирус увеличивает продукцию HBsAg, чтобы «перегрузить» антиген-презентирующие механизмы и скрыться от цитотоксических лимфоцитов.

Клинически значимым аспектом является обнаружение субклинического гепатоцеллюлярного повреждения у ДНК-/РНК+ пациентов, проявляющегося повышением АЛТ (34,8 vs 27,8 Ед/л) при отсутствии значимых различий по другим биохимическим маркерам. Это согласуется с концепцией иммуно-вирусного дисбаланса, при кото-

рой персистенция вирусной РНК поддерживает хроническое воспаление даже при подавленной репликации [9, 11]. Лимфоцитоз, выявленный в группе ДНК-/РНК+, подтверждает наличие продолжающейся иммунной активации. Это косвенно указывает на иммунный контроль и одновременно на попытку вируса его обойти.

Феномен ДНК-/РНК+ отражает уникальное состояние вирусной активности, при котором транскрипция кзкДНК происходит без последующей репликации вирусной ДНК. Это состояние может быть результатом селективного ингибирования обратной транскрипции прегеномной РНК в ДНК, возможно, вследствие иммуноопосредованных механизмов или мутаций в вирусной полимеразе. Недавние исследования показывают, что РНК ВГВ может служить более чувствительным маркером транскрипционной активности кзкДНК, чем ДНК ВГВ, особенно в контексте оценки эффективности противовирусной терапии [16,17]. Важно отметить, что транскрипция кзкДНК может происходить даже при отсутствии детектируемой репликации ДНК, что подтверждается исследованиями с использованием нуклеоз(т)идных аналогов, которые эффективно подавляют синтез ДНК, но не влияют на транскрипцию РНК. Это объясняет наблюдаемую в нашем исследовании диссоциацию между уровнями ДНК и РНК ВГВ у наивных пациентов [15, 16].

Выявленные закономерности имеют важное клиническое значение для оптимизации диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий. Комбинированный анализ ДНК ВГВ, РНК ВГВ и qHBsAg позволяет более точно стратифицировать пациентов по риску прогрессирования заболевания и вероятности ответа на противовирусную терапию [10,15].

Для пациентов с профилем ДНК-/РНК+ может быть рекомендовано более тщательное наблюдение из-за повышенного риска субклинического воспаления и потенциальной реактивации вирусной репликации. Кроме того, этот профиль может служить предиктором неблагоприятного ответа на терапию нуклеоз(т)идами.

Tseng, Tai-Chung et al. (2012) в течение 14,7 лет наблюдали 2688 пациентов с положительным HBsAg и установили связь между уровнем HBsAg и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Согласно их выводу, у пациентов с отрицательным HBeAg и уровнем количественного HBsAg (qHBsAg) выше 1000 МЕ/мл риск развития ГЦК значительно возрастает.

В исследовании Huang Daniel Q. et al. (2023), проведённом в 14 центрах США, Европы и Азии, были проанализированы данные 855 пациентов с хронической HBV-инфекцией в неактивной фазе без выраженного фиброза, которые были разделены на 2 группы: получавшие и не получавшие противовирусную терапию. К концу наблюдения (n=819) частота развития ГЦК через 15 лет среди пациентов, получавших лечение, составила 9%, в то время как у пациентов без терапии — 19%. Авторы пришли к выводу, что противовирусная терапия снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на 70% у пациентов в неактивной фазе хронического гепатита В. Полученные данные свидетельствуют о необходимости расширения показаний к назначению противовирусных препаратов данной категории больных [18].

В настоящее время по всему миру активно проводятся исследования, посвящённые роли РНК вируса гепатита В. В 2019 г. в Китае было опубликовано исследование, в котором изучался уровень РНК вируса гепатита В в сыворотке крови у пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) и низким уровнем вирусной ДНК, а также факторы, влияющие на этот показатель. В результате установлено, что у пациентов с низкой вирусной нагрузкой (HBV DNA) уровень HBV RNA в сыворотке в значительной степени зависит от HBeAg-статуса. Уровни количественного HBsAg (qHBsAg) и HBeAg оказывают прямое влияние на стабильность и обнаруживаемость HBV RNA. Таким образом, концентрация HBV RNA может рассматриваться как важный биомаркер для оценки вирусной репликации и формирования стратегии противовирусного лечения при хроническом гепатите В [19].

Ограничения нашего исследования включают относительно небольшой размер выборки HBeAg-позитивных пациентов (n=4), что не позволяет полноценно оценить межгрупповые различия в этой подкатегории. Кроме того, отсутствие данных о гистологической активности печени ограничивает интерпретацию взаимосвязи между вирусными маркерами и стадией фиброза.

Перспективы дальнейших исследований лежат в плоскости долгосрочного мониторинга ДНК-/РНК+ пациентов для оценки риска реактивации инфекции и усиления фиброза. Внедрение комбинированного анализа qHBsAg и РНК ВГВ в клинические алгоритмы может улучшить стратификацию пациентов, нуждающихся в ранней терапии, особенно в регионах с преобладанием HBeAg-негативных форм инфекции, таких как Узбекистан [13].

Заключение

Интеграция определения РНК ВГВ и количественного анализа HBsAg (qHBsAg) в стандартные клинико-лабораторные алгоритмы позволит существенно улучшить стратификацию пациентов с хронической ВГВ-инфекцией. Это особенно актуально в эпидемиологических регионах с преобладанием HBeAg-негативных форм заболевания, где

традиционные маркеры могут недостаточно точно отражать активность инфекционного процесса.

Полученные результаты подчеркивают необходимость пересмотра существующих диагностических протоколов и алгоритмов ведения пациентов с хроническим гепатитом В. Оптимизация диагностических стратегий, включающая оценку вирусной транскрипции (РНК ВГВ) и уровня антигенемии (qHBsAg), является критически важной для повышения точности определения фаз инфекции, прогнозирования течения заболевания и принятия обоснованных решений о начале или коррекции противовирусной терапии.

Литература

1. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023 г.; 20(8):524–37. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024566/

2. Jeng WJ, Papatheodoridis G V., Lok ASF. Hepatitis B. Lancet, 2023 г. 401(10381):1039–52. Доступно на: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774930/

3. Hepatitis B Facts and Figures. https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/facts-and-figures/

4. Scaling up hepatitis response in Uzbekistan. https://www.who.int/europe/news/item/28-07-2022-scaling-up-hepatitis-response-in-uzbekistan

5. Lythgoe KA, Lumley SF, Pellis L, McKeating JA, Matthews PC. Estimating hepatitis B virus cccDNA persistence in chronic infection. Virus Evol. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732502/

6. Meier MA, Calabrese D, Suslov A, Terracciano LM, Heim MH, Wieland S. Ubiquitous expression of HBsAg from integrated HBV DNA in patients with low viral load. J Hepatol 2021;75(4):840–7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34004216/

7. Demirören K, Kocamaz H, Doıan Y. The importance of the serum quantitative levels of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen in children with chronic hepatitis B. Turkish Journal of Gastroenterology. 2015;26(1):36–41.

8. Saeed U, Piracha ZZ, Khan M, Tariq MN, Gilani SS, Raza M, и др. Cracking the code of HBV persistence: cutting-edge approaches to targeting cccDNA in chronic hepatitis B with or without pyogenic liver Abscesses. Front Med (Lausanne). 17 март 2025 г.;12:1504736.

9. Jiang B, Dai Q, Liu Y, Yu G, Mi Y. Levels of HBV RNA in chronic HBV infected patients during first-line nucleos(t)ide analogues therapy. Infect Agent Cancer 2022 г.;17(1):61. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9727898/

10. Grudda T, Hwang HS, Taddese M, Quinn J, Sulkowski MS, Sterling RK, и др. Integrated hepatitis B virus DNA maintains surface antigen production during antiviral treatment. J Clin Invest 2022 г.;132 (18):e161818. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9473722/

11. Song H, Tan G, Yang Y, Cui A, Li H, Li T, и др. Hepatitis B Virus–Induced Imbalance of Inflammatory and Antiviral Signaling by Differential Phosphorylation of STAT1 in Human Monocytes. The Journal of Immunology. 2019;202(8):2266–75. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1800848

12. Gan W, Gao N, Gu L, Mo Z, Pang X, Lei Z, и др. Reduction in Intrahepatic cccDNA and Integration of HBV in Chronic Hepatitis B Patients with a Functional Cure. J Clin Transl Hepatol 2022; 11(2):314. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9817062/

13. Han T, Gong X, Feng F, Zhang J, Sun Z, Zhang Y. Privacy-Preserving Multi-Source Domain Adaptation for Medical Data. IEEE J Biomed Health Inform 2023;27(2):842–53. https://europepmc.org/article/med/35594226

14. Zaiets I, Gunewardena S, Menne S, Weinman SA, Gudima SO. Sera of Individuals Chronically Infected with Hepatitis B Virus (HBV) Contain Diverse RNA Types Produced by HBV Replication or Derived from Integrated HBV DNA. J Virol 2023;97(3). /doi/pdf/10.1128/jvi.01950-22?download=true

15. Gozlan Y, Aaron D, Davidov Y, Likhter M, Yakov G Ben, Cohen-Ezra O, и др. HBV-RNA, Quantitative HBsAg, Levels of HBV in Peripheral Lymphocytes and HBV Mutation Profiles in Chronic Hepatitis B. Viruses 2022;14(3):584. //www.mdpi.com/1999-4915/14/3/584/htm

16. Cortese MF, Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Rodriguez-Algarra F, Palom A, Sopena S, и др. Standardized Hepatitis B Virus RNA Quantification in Untreated and Treated Chronic Patients: a Promising Marker of Infection Follow-Up. Microbiol Spectr 2022;10(2). /doi/pdf/10.1128/spectrum.02149-21?download=true

17. Testoni B, Scholtès C, Plissonnier ML, Paturel A, Berby F, Facchetti F, и др. Quantification of circulating HBV RNA expressed from intrahepatic cccDNA in untreated and NUC treated patients with chronic hepatitis B. Gut 2023;73(4):659. Доступно на: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10958289/

18. Huang D.Q., Tran A., Yeh M.L., Yasuda S., Tsai P.C., Huang C.F., Dai C.Y., Ogawa E., Ishigami M., Ito T., Kozuka R., Enomoto M., Suzuki T., Yoshimaru Y., Preda C.M., Marin R.I., Sandra I., Tran S., Quek S.X.Z., Khine H.H.T.W., Itokawa N., Atsukawa M., Uojima H., Watanabe T., Takahashi H., Inoue K., Maeda M., Hoang J.K., Trinh L., Barnett S., Cheung R., Lim S.G., Trinh H.N., Chuang W.L., Tanaka Y., Toyoda H., Yu M.L., Nguyen M.H. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase // Hepatology. — 2023. — Vol. 78, No. 5. — P. 1558–1568. — DOI: 10.1097/HEP.0000000000000459.

19. PENG Yameng,YUAN Hao,ZHOU Yifeng, et al. Serum Hepatitis B Virus RNA Level in Chronic Hepatitis B with Low Level of Hepatitis B Virus DNA and Its Influential Factors [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(18): 2217-2222. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.020.

Авторский коллектив:

Рахманова Азиза Махмаражабовна — врач-инфекционист клиники Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; тел.: + 998-909-84-46-96, e-mail: doc.aziza94@mail.ru

Касимова Раъно Иброхимовна — врач-инфекционист, заведующий отделением клиники Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н.; тел.: +998-903-71-42-21, e-mail: ranokasimova17@gmail.com

Мусабаев Эркин Исакович — врач-инфекционист, директор Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., профессор, академик АН РУз; тел.: +998-901-86-91-64, e-mail: drmusabaev1956@gmail.com

Рахманов Махмаражаб Ибадович — врач-инфекционист, заместитель главного врача клиники Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, к.м.н.; тел.: +998-903-50-57-64, e-mail: rahmonov_med@mail.ru

Мирзаев Улугбек Худайбердиевич — врач-инфекционист Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, ассистент кафедры биомедицинских наук Фармацевтического технического университета, доктор философии (PhD); тел.: +998-903-50-80-26, e-mail: dr.mirzaev.icu@gmail.com

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-90-96

ПЕРСИСТИРУЮЩИЕ ВОЗБУДИТЕЛИ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

А.М. Левчин, И.Б. Ершова, А.Г. Роговцова

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Россия

Persistent pathogens in children with recurrent respiratory diseases in various living conditions

A.M. Levchin, I.B. Yershova, A.G. Rogovtsova

Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk, Russia

Резюме

Цель: изучение влияния социально-бытовых условий жизнедеятельности на формирование микробного и иммунологического фона у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями.

Материалы и методы: обследовано 407 детей в возрасте 7—16 лет. В зависимости от условий проживания детей были выделены 3 группы: I группа — институализированные дети; II группа — дети, проживающие в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя и III группа — из полных, благополучных семей. Исследовали наличие специфических антител класса IgM и IgG в сыворотке крови к CMV, HSV 1/2, EBV, а также Mycoplasma pneumoniae и Chlamydophila pneumoniae. При выявлении антител проводилось исследование на наличие ДНК в мазке из ротоглотки методом ПЦР-анализа. Все дети на момент исследования находились в стадии клинической ремиссии не менее 10 дней.

Результаты: регистрация категории «Часто болеющие дети» определялась среди детей из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя определялась на 38,16 % чаще, нежели в группе институализированных детей, и в 2 раза чаще в сравнении с детьми из полных благополучных семей. Инфицирование персистирующими внутриклеточными инфекциями наиболее часто регистрировалось среди детей из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя, что превышало показатели институализированных детей на 33,33 % и было на 64,29 % выше при сопоставлении с детьми из полных, благополучных семей.

Ключевые слова: *персистирующие инфекции, иммунный статус, часто болеющие дети.*

Abstract

The purpose of this study was to study the influence of social and living conditions on the formation of a microbial and immunological background in children with recurrent respiratory diseases.

Materials and methods. 407 children aged 7—16 years were examined. Depending on the living conditions of the children, 3 groups were identified: Group I — institutionalized families; group II — children living in unfavorable social conditions, with a lack of parental attention, and group III — from complete, prosperous families. The presence of specific IgM and IgG antibodies in serum to CMV, HSV 1/2, EBV, as well as Mycoplasma pneumoniae and Chlamydophila pneumoniae was investigated. When antibodies were detected, a study was conducted for the presence of DNA in an oropharyngeal smear by PCR analysis. All children were in clinical remission for at least 10 days at the time of the study.

Results. The registration of the category of «frequently ill children» was most often determined among children from single-parent families living in unfavorable social conditions, with a deficit of parental attention 38,16 % higher than in the group of institutionalized children and 2 times compared with children from complete well-off families. Infection with persistent intracellular infections was most often recorded among children from single-parent families living in unfavorable social conditions, with a lack of parental attention, which exceeded the indicators of institutionalized children by 33,33 % and was 64,29 % higher when compared with children from full, prosperous families.

Key words: *persistent infections, immune status, children who are often ill.*

Введение

За последние годы значительно возросла социальная значимость проблемы детей, воспитывающихся в условиях родительской депривации. По словам уполномоченного по правам ребенка Инны Швенк, в Луганской Народной Республике проживают 3329 детей, оставшихся без попечения родителей. Эти дети нуждаются в особом внимании и мультидисциплинарных подходах к их оздоровлению, поскольку имеют низкие показатели здоровья еще до поступления в дет-

ский коллектив [1, 2]. Для этой категории детей характерна повышенная заболеваемость острыми респираторными инфекциями, что связано как с трудностями ограничения процесса распространения респираторных возбудителей, так и с функциональной недостаточностью систем адаптации этих детей [2, 3].

Генетический состав микробиома детей формируется при рождении и меняется со временем, демонстрируя как высокую временную изменчивость, так и персонализацию [4]. Хорошо известно, что такие факторы, как питание, образ жизни, социально-бытовые условия влияют на состав микробиома человека [5, 6], но поскольку лишь немногие представители микробиома могут жить вне человеческого организма, большинство микроорганизмов ребенок получает от окружающих людей [7]. Действительно, колонизация ротоглотки и кишечника человека микроорганизмами в значительной степени обусловлена передачей от матери, но одна лишь передача от матери не может объяснить большое разнообразие микроорганизмов, обнаруженных у детей в более старшем возрасте, проживающих в различных социально-бытовых условиях [8, 9].

В последнее время получены данные о роли персистирующих внутриклеточных возбудителей (герпетических вирусов, хламидий, микоплазм и др.) не только в инфекционном процессе и иммунных нарушениях, но и в формировании соматической патологии [10, 11]. В течение длительного периода жизни ребенка персистирующие инфекции влияют на иммунокомпетентные клетки, способствуют снижению адаптационных возможностей и, как следствие, развитию заболеваний, в том числе и респираторных [12].

Одной из причин низкой эффективности лечебных мероприятий детей является негативное влияние персистирующих инфекций [13–16].

Цель исследования – определить частоту выявления ДНК внутриклеточных персистирующих инфекций и состояние иммунологического фона у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями в зависимости от социально-бытовых условий жизнедеятельности.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели и задач было проведено комплексное обследование 407 детей в возрасте 7–16 лет. В зависимости от условий проживания детей были выделены 3 группы: I группа – 116 детей, воспитывающиеся в Луганском детском доме (66 мальчика и 50 девочек); II группа – 139 детей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя (76 мальчиков и 63 девочек); III группа – 152 ребенка из полных, благополучных семей (85 мальчиков и 67 девочек).

Детей, подверженных рекуррентным (повторным) случаям ОРИ, в нашей стране принято называть «часто болеющими детьми». В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов в 1986 г. обосновали необходимость выделения группы часто болеющих детей (ЧБД) и предложили считать ЧБД первого года жизни, если они болеют 4 раза в год и более, детей 1–3 лет – при частоте ОРИ 6 раз в год и более, детей от 3 до 5 лет – при 5 и более эпизодах ОРИ в год, старше 5 лет – при 3 случаях ОРИ в год и более. Длительно болеющие — течение одного эпизода ОРИ более 14 дней [2].

В зависимости от частоты перенесенных заболеваний в течение года были выделены группы детей: «мало болеющие» (МБД) – переносящие не более 1 респираторного заболевания в год, «эпизодически болеющие» (ЭБД) – от 1 до 3 заболеваний в год и «часто болеющие» (ЧБД) – 4 и более заболеваний в год по О.О. Баранову, В.Ю. Альбицкому.

Критерии включения:

– все дети на момент исследования находились в стадии клинической ремиссии не менее 10 дней;

– исследование иммунного статуса детей проводили на 10–14-й день после перенесенного ОРЗ в состоянии клинического благополучия;

– подписанное информированное согласие родителей / законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения:

– врожденные, стойкие иммунодефицитные состояния;

– наследственные, генетические заболевания, анатомические пороки развития;

– отказ детей/родителей/опекунов от дальнейшего участия в исследовании.

Диагностика наличия персистирующих внутриклеточных инфекций (ПВИ) проводилась в таком порядке: сначала исследовали наличие специфических антител класса IgM и IgG в сыворотке крови к CMV, HSV 1/2, EBV, а также *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*. При выявлении специфических антител проводилось исследование на наличие ДНК в мазке из ротоглотки методом ПЦР-анализа.

Оценка макрофагальной системы и фагоцитарной активности нейтрофилов, интенсивности фагоцитоза проводилась методом Е.А. Коста и М.И. Стенко с использованием *Staphylococcus aureus*, штамм 209. Содержание в крови основных субпопуляций лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием панели моноклональных антител серии IPO (immunoprecipitation origin). Содержание иммуноглобулинов классов A, M и G в сыворотке крови исследовали методом прямой иммунофлуоресценции по методике Манчини.

Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки средней (m), качественные данные — в виде абсолютного числа (n) и доли (%).

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (W Шапиро-Уилка, χ^2, W-критерий Уилкоксона, t-критерий Стьюдента, U-критерий Уилкоксона, коэффициенты корреляции Пирсона, Кендалла). Результаты исследования качественных признаков в группах сравнения представлены в виде абсолютных (в %) чисел. Для первичной подготовки таблиц и промежуточных расчетов использовали программу Calc из пакета офисных программ OpenOffice. Основная часть математической обработки осуществлялась на ПК. Для статистического анализа результатов использовали пакеты «Biostat», «MedStat». Количественные признаки оценивались с помощью t-критерия Стьюдента. Изменения статистически значимые при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты исследования

Исследование показало, что регистрация категории «часто болеющие дети» наиболее часто определялась среди детей из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя на 38,16% выше, нежели в I группе и в 2 раза в сравнении с III группой. Одновременно «эпизодически болеющие дети» наиболее часто встречались в группе детей из благополучных полных семей. Разница с I группой составила 1,86 раза, а со II группой — 1,68 раза. Наиболее высокой частота регистрации «мало болеющих детей» была установлена среди детей из благополучных полных семей, что превышало показатели институализированных детей на 28,89% и на 51,11% значения детей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя (табл. 1).

Дальнейший анализ показал, что инфицирование одним или несколькими внутриклеточными возбудителями наиболее часто регистрировалось среди детей из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя, что превышало показатели институализированных детей на 33,33% и было на 64,29% выше при сопоставлении с детьми из полных, благополучных семей (табл. 2).

При иммунологическом исследовании ЧБД, инфицированных ПВВ, выявлен выраженный иммунный дисбаланс во всех звеньях иммунитета (табл. 3—5).

Обсуждение

Для детей, инфицированных персистирующими внутриклеточными инфекциями, характерно увеличение уровня зрелых Т-лимфоцитов, их киллерно-цитотоксической фракции, снижение уровней естественных киллеров, В-лимфоцитов, повышение уровней иммуноглобулинов A, M, G, подавле-

Таблица 1

Частота перенесённых заболеваний детьми в течение года в зависимости от социально-бытовых условий жизнедеятельности, n (%)

Показатели	I группа (n=116)	II группа (n=139)	III группа (n=152)
«Мало болеющие» дети	32 (27,59%) $^{II\ 0,023;\ III\ 0,718}$	22 (15,83%) $^{III\ 0,006}$	45 (29,61%)
«Эпизодически болеющие» дети	37 (31,9%) $^{II\ 0,679;\ III\ 0,026}$	41 (29,5%) $^{III\ 0,006}$	69 (45,39%)
«Часто болеющие» дети	47 (40,52%) $^{II\ 0,025;\ III\ 0,007}$	76 (54,68%) $^{III\ <0,001}$	38 (25%)

I — дети, воспитывающиеся в детском доме; II — дети из неблагополучных семей; III — дети из благополучных семей; ^{II} – статистическая разница с детьми из неблагополучных семей (II); ^{III} — статистическая разница с группой контроля (III).

Таблица 2

Показатели инфицированности персистирующими внутриклеточными возбудителями в зависимости от социально-бытовых условий

Группы	I (n=47)	II (n=76)	III (n=38)
A	28 (59,57%)	42 (55,26%)	15 (39,47%)
B	19 (40,43%)	34 (44,74%)	23 (60,53%)

A — дети, инфицированные одним или несколькими персистирующими внутриклеточными возбудителями (ПВВ); B — дети, у которых маркеры ПВВ не выявлены; I — дети, воспитывающиеся в детском доме; II — дети из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя; III — дети из полных, благополучных семей.

Таблица 3

Показатели клеточного иммунитета у обследованных детей, M±m

Показатель	Референтные значения	Дети с выявленной ПВИ			Дети с невыявленной ПВИ		
		I (n=28)	II (n=42)	III (n=15)	I (n=19)	II (n=3)	III (n=23)
CD3+,%	52–78%	72,8±1,4 * 0,003; II 0,05; III 0,001 72,1 (68,7; 75,4)	70,1±2,3 * 0,001; III 0,001 68,9 (65,7; 75,4)	54,6±2,2 * 0,0041 54,9 (51,2; 59,7)	62,4±1,3 II 0,023; III 0,002 62,9 (59,8; 66,3)	57,8±4,1 III 0,036 58,1 (54,9; 61,4)	51,6±2,1 51,0 (57,2; 57,4)
CD3+, 10^9/л	0,8–3,5×10^9/л	2,9±1,4 2,7 (2,4; 3,3)	2,8±1,1 2,5 (1,7; 3,4)	2,4±0,2 2,2 (1,8; 3,1)	2,7±0,8 2,4 (1,6; 3,1)	2,5±0,6 2,6 (1,9; 3,4)	2,1±0,1 1,9 (1,7; 2,9)
CD4+,%	25–48%	33,2±13,5 III 0,047 36,8 (26,4; 45,1)	32,8±9,8 35,3 (27,2; 43,7)	29,8±2,8 31,7 (26,2; 39,1)	31,7±6,3 29,8 (27,3; 36,2)	31,8±5,6 30,4 (26,5; 37,8)	26,3±2,2 26,8 (26,1; 31,6)
CD4+, 10^9/л	0,5–1,3×10^9/л	1,4±0,8 1,2 (0,9; 1,4)	1,4±0,6 1,3 (0,8; 1,3)	1,3±1,1 1,4 (0,6; 1,2)	1,4±0,9 1,3 (0,7; 1,1)	1,3±0,2 1,3 (0,6; 1,3)	1,2±0,8 1,1 (0,5; 1,1)
CD8+,%	14-24%	24,1±5,2 * 0,044; III 0,002 23,2 (20,3; 26,1)	23,6±7,3 22,3 (18,7;25,9)	19,0±2,5 18,2 (14,1; 22,3)	21,6±3,2 III 0,008 21,3 (18,5; 24,2)	21,0±1,9 III 0,041 20,8 (17,7; 23,9)	17,6±2,2 17,9 (13,6; 22,2)
CD8+, 10^9/л	0,2–1,2×10^9/л	1,0±0,1 1,1 (0,7; 1,2)	0,9±0,7 1,0 (0,8; 1,1)	0,8±0,03 0,9 (0,5; 1,3)	0,9±0,1 0,8 (0,3; 1,3)	0,9±0,2 1,1 (0,8; 1,3)	0,7±0,02 0,6 (0,2; 1,0)
CD4+/ CD8+	0,9–3,4	1,5±0,7 1,6 (1,2; 2,4)	1,5±0,6 1,6 (1,1; 2,1)	1,6±0,3 1,7 (0,9; 2,4)	1,6±0,5 1,7 (1,0; 2,3)	1,6±0,6 1,5 (0,9; 2,2)	1,6±0,4 1,7 (1,0; 2,5)
CD16+,%	6,0–25,0%	10,0±3,7 * 0,046 III 0,048 14,2 (7,2; 21,4)	10,1±5,8 * 0,034 III 0,049 13,1 (6,5; 20,1)	11,7±4,5 13,3 (6,1; 20,7)	11,9±2,4 13,5 (6,0; 21,2)	12,3±3,6 14,1 (6,4; 22,6)	11,8±3,7 13,4 (6,2; 20,9)
CD16+, 10^^{9}/л	0,07–1,2×10^9/л	0,4±0,1 0,5 (0,09; 1,0)	0,4±0,3 0,6 (0,08; 1,1)	0,4±0,2 0,5 (0,07; 1,1)	0,5±0,1 0,4 (0,08; 1,0)	0,5±0,1 0,6 (0,07; 1,1)	0,5±0,1 0,4 (0,07; 1,0)
CD20+,%	6–20%	12,1±3,2 * 0,047 III 0,001 12,7 (6,2; 19,1)	13,9±5,8 * 0,049 III 0,037 13,7 (6,4; 20,9)	16,8±0,9 * 0,046 14,8 (8,4; 21,2)	14,7±2,4 III 0,001 14,2 (7,9; 20,7)	16,3±1,7 15,1 (8,8; 21,0)	19,3±1,3 16,9 (11,3; 22,4)
CD20+,10^9/л	0,12-0,33×10^9/л	0,5±0,2 0,3 (0,12; 0,4)	0,5±0,3 0,4 (0,14; 0,5)	0,6±0,1 * 0,048 0,5 (0,17; 0,7)	0,7±0,1 * 0,049 0,6 (0,32; 0,6)	0,8±0,2 0,6 (0,31; 0,6)	0,9±0,2 0,7 (0,34; 0,7)

II — статистическая разница с показателями II группы с тем же статусом выявления/невыявления ПВИ; III — статистическая разница с показателями III группы с тем же статусом выявления/невыявления ПВИ; * — статистическая разница с показателями аналогичной группы с невыявленной ПВИ.

Таблица 4

Показатели гуморального иммунитета у обследованных детей, M±m

Показатель	Референтные значения	Дети с выявленной ПВИ			Дети с невыявленной ПВИ		
		I (n=28)	II (n=42)	III (n=15)	I (n=19)	II (n=34)	III (n=23)
IgA (г/л)	1,2–2,6	1,3±0,4 * 0,002; III 0,046 1,4 (1,2; 1,8)	1,4±0,2 * 0,003; III 0,049 1,3 (1,1; 1,6)	1,1±0,3 * 0,0038 1,2 (0,9; 2,2)	0,7±0,4 0,8 (0,5; 1,2)	0,7±0,2 III 0,049 0,8 (0,6; 1,2)	0,6±0,2 0,7 (0,5; 1,1)
IgM (г/л)	0,7–1,8	1,5±0,3 * 0,038 1,4 (0,9; 1,8)	1,5±0,1 * 0,035 1,3 (0,9; 1,7)	1,6±0,1 * 0,037 1,7 (1,2; 1,9)	0,9±0,2 1,0 (0,6; 1,3)	0,8±0,3 0,9 (0,8; 1,2)	0,8±0,2 0,7 (0,4; 1,1)
IgG (г/л)	8,5–6,5	11,3±2,51 * 0,002; II 0,046; III 0,041 12,1 (8,3; 15,8)	9,0 ±0,7 * 0,047 10,1 (8,5; 13,2)	7,9±1,5 9,1 (8,1; 10,4)	7,7±1,6 8,6 (7,6; 11,2)	6,0±0,7 6,6 (7,7; 9,8)	6,9±1,2 7,2 (6,7; 9,1)

II — статистическая разница с показателями II группы с тем же статусом выявления/невыявления ПВИ; III — статистическая разница с показателями III группы с тем же статусом выявления/невыявления ПВИ; * — статистическая разница с показателями аналогичной группы с невыявленной ПВИ.

Таблица 5

Показатели фагоцитоза у обследованных детей, M±m

Показатель	Референтные значения	Дети с выявленной ПВИ				Дети с невыявленной ПВИ	
		I (n=28)	II (n=42)	III (n=15)	I (n=19)	II (n=34)	III (n=23)
ФП	65–95%	45,2±2,3 $^{*\,0,002;\ III\,0,031}$ 43,7 (41,6; 45,8)	47,6±4,3 $^{*\,0,047;\ III\,0,046}$ 49,1 (44,7; 53,3)	50,3±3,2 $^{*\,0,0041}$ 51,6 (42,3; 57,2)	51,7±3,4 53,9 (48,4; 61,2)	50,4±3,8 53,4 (47,2; 59,3)	51,1±4,2 52,0 (49,1; 54,9)
ФЧ	5–10	7,1±1,1 $^{*\,0,042\ II\ 0,047;\ III\,0,044}$ 7,9 (5,4; 9,8)	6,4±1,3 $^{*\,0,048}$ 7,1 (5,2; 8,5)	6,3±1,3 $^{*\,0,044}$ 6,8 (5,5; 7,9)	5,0±1,0 $^{II\,0,048}$ 6,1 (4,9; 8,4)	5,7±0,9 6,6 (4,3; 8,8)	5,1±1,3 6,5 (4,2; 9,1)
ИЗФ	>1,0	0,6±0,03 $^{III\,0,048}$ 0,7 (0,3; 1,0)	0,7±0,1 0,8 (0,4; 1,2)	1,1±0,2 $^{*\,0,049}$ 1,1 (0,6; 1,7)	0,7±0,1 $^{III\,0,003}$ 0,8 (0,5; 1,2)	0,8±0,4 0,9 (0,5; 1,4)	1,3±0,1 1,2 (0,4; 1,8)

^{II} — статистическая разница с показателями II группы с тем же статусом выявления/невыявления ПВИ; ^{III} — статистическая разница с показателями III группы с тем же статусом выявления/невыявления ПВИ; * — статистическая разница с показателями аналогичной группы с не выявленной ПВИ; ФП — фагоцитарный показатель; ФЧ — фагоцитарное число; ИЗФ — индекс завершенности фагоцитоза.

ние функций фагоцитоза нейтрофилов. Определялось значительное увеличение уровней зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их супрессорно-цитотоксической фракции (CD8+), что характерно для иммунного ответа при репликации вирусов, и выраженный дефицит натуральных киллеров (CD16+), обусловленный способностью ПВИ блокировать рецепторы моноцитов, экспрессирующих молекулы активации CD16+-клеток. О выраженном дисбалансе гуморального звена свидетельствовала гиперпродукция иммуноглобулинов (A, M и G) на фоне снижения содержания зрелых В-лимфоцитов (CD20+).

При обследовании часто болеющих детей, проживающих в детском доме (n=47), инфицированность персистирующими патогенами (HSV 1/2, CMV, EBV, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*) выявлена у 28 человек (59,57%). ДНК EBV определена у 16 (57,14%) детей; CMV — у 9 (32,14%). У 8 (28,57%) детей выявлены ДНК CMV и EBV одновременно. ДНК HSV 1/2 выделена у 4 (14,38%) обследованных, *Chlamydophila pneumoniae* — у 7 (25%), *Mycoplasma pneumoniae* — у 5 (17,86%) детей.

При исследовании часто болеющих детей острыми респираторными заболеваниями, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, (n=76), инфицированность персистирующими инфекциями (HSV 1/2, CMV, EBV, *Mycoplasma pneumonia*e и *Chlamydophila pneumoniae*) специфические IgG выявлены у 42 человек (55,26%). ДНК EBV определена у 8 (19,05%) детей; CMV — у 23 (54,76%). У 5 (11,9%) детей выявлено ДНК CMV и EBV. ДНК HSV 1/2 выделена у 13 (30,95%) обследованных, *Chlamydophila pneumoniae* — у 15 (35,71%), *Mycoplasma pneumoniae* — у 19 (45,24%) детей.

При корреляционном анализе наиболее достоверная связь выявлена между инфицированностью цитомегаловирусом и рекуррентной респираторной патологией (r=0,487, p<0,05), что является подтверждением значимости ПВИ как патогенетического фактора, способствующего частым, длительным респираторным заболеваниям с большим количеством осложнений.

Иммунные нарушения, наблюдающиеся на фоне ПВИ, можно рассматривать, как определяющий фактор патогенеза рекуррентных респираторных заболеваний у детей. Выраженная стимуляция супрессорно-цитотоксического звена Т-лимфоцитов вместе с гипериммуноглобулинемией свидетельствуют об активации этих звеньев иммунной системы в ответ на персистенцию инфекционного агента. Поскольку звено естественных киллеров является одним из основных при первичном контакте с вирусными инфекциями, то его недостаточность, наиболее выраженная среди детей из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя может способствовать повышенной заболеваемости ОРЗ. На фоне состояния персистенции наблюдаются изменения и в фагоцитарном звене: снижение количества активных фагоцитов в группе институализированных детей (45,2±2,4 у детей из группы IA по сравнению с 51,7±3,4 у детей из группы IB), а также среди дети из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя (47,6±4,3 у детей из группы IIA по сравнению с 50,4±3,8 у детей IIB), что свидетельствует об угнетающем влиянии персистирующих инфекций и подтверждается снижением их перевариваю-щей функции (показатель завершенности фагоцитоза на 45,5% ниже в I группе и на 36,4% — во II группе при сопоставлении с группой детей из полных благополучных семей).

Заключение

Категория «Часто болеющие дети» наиболее часто определялась среди детей из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя. В группе детей из благополучных полных семей наиболее часто встречались «эпизодически болеющие дети».

Инфицирование ПВВ наиболее часто регистрировалось среди детей из неполных семей, проживающих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, с дефицитом внимания родителя.

Для детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, инфицированных персистирующими внутриклеточными патогенами, характерно увеличение уровня зрелых Т-лимфоцитов, их киллерно-цитотоксической фракции, снижение уровней естественных киллеров, В-лимфоцитов, повышение уровней иммуноглобулинов A, M, G, подавление функций фагоцитоза нейтрофилов. При иммунологическом исследовании инфицированных ПВИ выявлен выраженный иммунный дисбаланс во всех звеньях иммунитета, что проявлялось значительным увеличением уровней зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), их супрессорно-цитотоксической фракции (CD8+) и выраженным дефицитом натуральных киллеров (CD16+). Дисбаланс гуморального звена у ЧБД характеризуется гиперпродукцией иммуноглобулинов (A, M и G) на фоне снижения содержания зрелых В-лимфоцитов (CD20+).

Детям, которые 10 и более дней болеют острыми респираторными заболеваниями со склонностью к осложнениям (рекуррентные отит, синусит, бронхит, пневмония), рекомендовано серологическое (методом иммуноферментного анализа) и молекулярно-генетическое (ПЦР) обследование на маркеры (специфические IgG, IgM и ДНК) внутриклеточных возбудителей *Herpes simplex virus 1/2, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae.*

Литература

1. Чупак Э.Л., Арутюнян К.А., Манукян А.М. Особенности детей с рекуррентными респираторными заболеваниями // Амурский медицинский журнал. 2021. № 1. С. 58—61. https://doi.org/10.24412/2311-5068- 2021-1-58-61

2. Грицинская В.Л., Грицинская В.Л. Рекуррентные респираторные инфекции у детей // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1 С. 19—29. https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.00

3. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Заволожин В.А. и др. Респираторные вирусные инфекции у детей — возможности патогенетической терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5. № 11. С. 762—7.

4. Чен Л., Ван Д., Гармаева С. и др. Долгосрочная генетическая стабильность и индивидуальная специфика микробиома кишечника человека // Cell. 2021. № 184. С. 2302—2315. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.024

5. Валлес-Коломер М., Бланко-Мигес А., Манги П. и др. Распространение кишечного и орального микробиомов от человека к человеку // Nature. 2023. № 614. С. 125—135 https://doi.org/10.1038/s41586-022-05620-1

6. Кипрушкина Е.И., Колодязная В.С., Филиппов В.И. и др. Значение фактора питания в формировании кишечного микробиома // Вестник Международной академии холода. 2020. № 2. С. 52—59. https://doi.org/10.17586/1606 4313 2020 19 2-52-59

7. Робинсон К.Д., Бохэннан Б., Бриттон Дж. и др. Масштабы устойчивости: передача и микробиом // Curr. Opin. Microbiol. 2019. № 50. С. 42—49. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9

8. Корпела К. и др. Селективное материнское заселение и окружающая среда формируют микробиом кишечника человека // Genome Res. 2018. № 28. С. 561—568. https://doi.org/10.1101/gr.233940.117

9. Брито, И. Л. и др. Передача микробиоты, ассоциированной с человеком, в семейных и социальных сетях. Nat. Microbiol. 2019. № 4. С. 964—971. https://doi.org/10.1038/s41564-019-0409-6

10. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии // РМЖ. Мать и дитя. 2023. Т. 6. № 1. С. 50—59. https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59

11. Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Рекуррентные респираторные заболевания верхних дыхательных путей с лимфопролиферативным синдромом у детей: современный взгляд на проблему // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020. Т. 24. № 1. С. 5—10.

12. Курдюкова Т.И., Красноруцкая О.Н. Микробиом верхних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2023. Т. 102. № 1. С. 98—105. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105

13. Чугунова О.Л. Противовирусная терапия острых респираторных заболеваний у детей // Практика педиатра. 2020. № 4. С. 39—47.

14. Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф. Опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями // Медицинский совет. 2022; Т. 16. № 19. С. 71—77. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-71-77

15. Сафина А.И. Стратегия повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями // Медицинский совет. 2020. № 18. С. 22—28. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-22-28

16. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В. и др. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности // РМЖ. Мать и дитя. 2022. Т. 5, № 4. С. 332—339. https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339

References

1. Chupak E. L, Arutyunyan K. A., Manukyan A. M. Features of children with recurrent respiratory diseases // Amur Medical Journal. — 2021. № 1. — С. 58—61. (In Russ.). https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-58-61

2. Gritsinskaya VL. Recurrent respiratory infections in children // Children's Medicine of the North-West (St. Petersburg). — 2024. T.12, № 1. — С. 19-29. https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002

3. Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Zavolozhin V.A. et al. Respiratory viral infections in children: modalities for pathogenic treatment // Russian Medical Inquiry. — 2021. Т. 5. №

11. — С. 762—767 (in Russ.). https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-762-767.

4. Lianmin Chen, Daoming Wang, Sanzhima Garmaeva et al. The long-term genetic stability and individual specificity of the human gut microbiome. // Cell. — 2021. № 184. — С. 2302—2315. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.024

5. Mireia Valles-Colomer, Aitor Blanco-M guez, Paolo Manghi et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes // Nature. — 2023. № 614. — С. 125—135 https://doi.org/10.1038/s41586-022-05620-1

6. Kiprushkina E.I., Kolodyaznaya V.S., Fillippov V.I., et al. The importance of nutrition in the forming of intestinal microbiome // Vestnik Mezhdunarodnoi akademii kholoda. — 2020. № 2. — С. 52—59. (In Russ.). https://doi.org/10.17586/1606 4313 2020 19 2-52-59

7. Robinson K.D., Bohannan B.J., Britton R.A., et al. Scales of resistance: transmission and the microbiome // Curr. Opin. Microbiol. — 2019. № 50. — С. 42—49. https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9

8. Katri Korpela, Paul Costea, Luis Pedro Coelho et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome // Genome Res. — 2018. № 28. — С. 561—568. https://doi.org/10.1101/gr.233940.117

9. Ilana L. Brito, Thomas Gurry, Shijie Zhao et al. Transmission of human-associated microbiota along family and social networks // Nat Microbiol. — 2019. № 4. — С. 964—971. https://doi.org/10.1038/s41564-019-0409-6

10. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I. et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy // Russian Journal of Woman and Child Health. — 2023. Т. 6. № 1. — С. 50—59 (in Russ.). https://doi.org/ 10.32364/2618- 8430-2023-6-1-50-59

11. Makhmutov R.F., Bobrovitskaya A.I. Rekurrentnyye respiratornyye zabolevaniya verkhnikh dykhatelnykh putey s limfoproliferativnym sindromom u detey: sovremennyy vzglyad na problemu // Vestnik gigiyeny i epidemiologii. — 2020. Т. 24. № 1. — С. 5—10

12. Kurdiukova T.I., Krasnorutskaia O.N., Microbiome of the upper respiratory tract in infants and preschool children // Pediatria n.a. G.N. Speransky. — 2023. Т. 102. № 1. — С. 98-105. https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105

13. Chugunova O.L. Protivovirusnaya terapiya ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detey // Praktika pediatra. — 2020. № 4. — С. 39—47

14. Pikuza O.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F. Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases // Meditsinskiy Sovet. — 2022. Т. 16. № 19. — С. 71—77. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079- 701X-2022-16-19-71-77

15. Safina A.I. A cute respiratory viral infections in children: how to improve the quality of treatment // Meditsinskiy Sovet. — 2023. Т. 17. №. 1. — С. 206—210. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2022-015

16. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V. et al. Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible causes of inefficiency // Russian Journal of Woman and Child Health. — 2022. Т. 5. № 4. — С. 332—339 (in Russ.). https://doi.org/10.32364/2618-8430- 2022-5-4-332-339

Авторский коллектив:

Левчин Артем Михайлович – и.о. ректора Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки, к.м.н.; тел. +7-959-588-91-91, e-mail: temalg@mail.ru

Ершова Ирина Борисовна — заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций, Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки, д.м.н., профессор; тел.: +7-959-129-91-55, e-mail: irina-ershova@mail.ru

Роговцова Алёна Геннадиевна — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки; тел.: +7-959-187-82-74, e-mail: alena.stetsenko.2020@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-97-105

РОЛЬ СОЧЕТАННЫХ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ–АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В.Б. Мусатов[1,2], Д.А. Гусев[1,3], К.В. Жданов[2,4], О.И. Соколова[1,3], Е.В. Карнаухов[1], А.Я. Комарова[1,2]

[1] Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия
[4] Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

The role of combined opportunistic infections in the formation of fatal outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis

V.B. Musatov[1,2], D.A. Gusev[1,3], K.V. Zhdanov [2,4], O.I. Sokolova [1,3], E.V. Karnaukhov[1], A.Y. Komarova[1,2]

[1] Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia
[2] Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia
[3] National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia
[4] Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить структуру и оценить роль изолированных и сочетанных оппортунистических инфекций в формировании неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы и методы: сравнительный клинико-морфологический анализ летальных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (группа 1) и у больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (группа 2).

Результаты: в исследование включено 87 случаев, в том числе в группу 1 вошли 57, в группу 2 — 30 умерших. Достоверных отличий в группах по полу, возрасту, длительности ВИЧ-инфекции и большинству коморбидной патологии выявлено не было. В группе 1 чаще выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (78,9 и 46,7 %, p=0,002). Уровень CD4 лимфоцитов составлял 23,0 (8,2; 73,4) кл/мкл в группе 1 и 10,3 (3,7;21,5) кл/мкл в группе 2. В группе 1 генерализованный туберкулез диагностирован у 45 больных (78,9 %), включая 20 больных с поражением центральной нервной системы. Не получали антиретровирусную терапию 33 (57,9 %) пациента группы 1. Основные причины: смерть до начала противотуберкулезной терапии (16 больных) и в первые недели терапии (14 больных), лечение оппортунистических инфекций (3 больных). В группе 1 туберкулез как единственная оппортунистическая инфекция установлен у 17 больных (29,8 %); сочетанные оппортунистические инфекции были диагностированы у 40 (70,2 %) пациентов, в том числе 2 инфекции — у 20 (35,1 %), 3 — у 14 (24,6 %), 4 — у 6 (10,5 %) больных. Наиболее часто совместно с туберкулезом выявлялись распространенный кандидоз (26 случаев) и пневмоцистная пневмония (15 случаев). Распределение по причинам смерти больных группы 1: ВИЧ-ассоциированный туберкулез — 39 (68,4 %) больных, сочетание оппортунистических инфекций, включая туберкулез, — 7 (12,3 %) больных,

Abstract

The purpose. To study the structure and evaluate the role of isolated and combined opportunistic infections in the formation of lethal outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis.

Materials and methods. Comparative clinical and morphological analysis of deaths in patients with HIV-associated tuberculosis (group No. 1) and in patients with HIV infection without tuberculosis (group No. 2).

Results. The study included 87 cases, including 57 in group 1 and 30 in group 2. There were no significant differences in the groups by sex, age, duration of HIV infection and underlying comorbid pathology. In group No. 1, diseases of the cardiovascular system were more often detected (78.9 and 46.7 %, p=0.002). CD4 lymphocyte levels were 23.0 (8.2; 73.4) cells/ml in group 1 and 10.3 (3.7;21.5) cells/ml in group 2. In group 1, generalized tuberculosis was diagnosed in 45 patients (78.9 %), including tuberculosis of the central nervous system in 20 patients. 33 (57.9 %) patients in group 1 did not receive antiretroviral therapy. The main causes are death before the start of TB therapy (16 patients) and in the first weeks of therapy (14 patients), treatment of opportunistic infections (3 patients). In group 1, tuberculosis as the only as a single opportunistic infection was detected in 17 patients (29.8 %); combined opportunistic infections were diagnosed in 40 (70.2 %) patients, including two infections in 20 (35.1 %), three in 14 (24.6 %), four in 6 (10.5 %) patients. Esophageal candidiasis (26 cases) and pneumocystis pneumonia (15 cases) were most often opportunistic infections detected together with tuberculosis. Distribution by causes of deaths among patients in group 1: HIV-associated tuberculosis — 39 (68.4 %) patients, a combination of opportunistic infections, including tuberculosis — 7 (12.3 %) patients, opportunistic infections in the background of tuberculosis — 9 (15.8 %) patients, progression of

оппортунистические инфекции на фоне туберкулеза — 9 (15,8 %) больных, прогрессия иных заболеваний без значимой роли туберкулеза в танатогенезе — 2 (3,5 %) больных.

Заключение: сочетание нескольких оппортунистических заболеваний установлено у большинства умерших больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз, сроки назначения и вероятность временного прекращения антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, туберкулез, сочетанные оппортунистические инфекции, случаи смерти.*

other diseases without a significant role of tuberculosis — 2 (3.5 %) of patients.

Conclusion. A combination of several opportunistic diseases has been found in the majority of deceased patients with HIV-associated tuberculosis, which has an negative effect on the prognosis, timing of appointment and the likelihood of temporary discontinuation of antiretroviral therapy.

Key words: *HIV infection, tuberculosis, combined opportunistic infections, deaths.*

Введение

ВИЧ-инфекция, несмотря на значительный прогресс в области профилактики и лечения, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. В 2023 г. в мире доступ к антиретровирусной терапии (АРВТ) имели 30,7 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), что соответствует 77% охвату лечением. При этом новой тенденцией является все более частое выявление у ВИЧ-инфицированных больных клинических проявлений стадии СПИД, не только как отражение поздней диагностики ВИЧ-инфекции и несвоевременного старта АРВТ, но и как прогрессирование клинической картины до стадии СПИД у ЛЖВ, прекративших лечение [1].

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации остается напряженной. Наряду со стабилизацией числа впервые выявленных случаев в 2021 — 2022 гг., отмечается увеличение показателя пораженности ВИЧ-инфекцией. Туберкулез легочной и внелегочной локализаций является ведущим диагнозом в структуре СПИД-маркерных заболеваний, доля которого составляет 77,7% [2]. В 2023 г. охват АРВТ составил 88,3% от числа ВИЧ-инфицированных больных, находящихся на диспансерном учете. При этом за 12 мес. 2023 г. из 755 тыс. больных на АРВТ её прервали более 42 тыс. пациентов, в том числе практически каждый второй (41,1%) — из-за наступления летального исхода. В 2023 г. в России скончалось 34 254 больных ВИЧ-инфекцией, что не отличается от аналогичного показателя 2022 г. (34 410 чел.) [3]. По данным многолетнего мониторинга, основной причиной летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией являются различные формы туберкулеза [4]. В настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы сложности формулировки диагноза у ВИЧ-инфицированных больных с несколькими вторичными заболеваниями, в том числе отражающими стадию СПИД, выделение ведущего заболевания и определение непосредственной причины смерти пациента [5]. Несмотря на высокую распространенность сочетанных вторичных заболеваний среди ЛЖВ, число работ, изучавших влияние на исход нескольких СПИД-маркерных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом, ограничено.

Цель исследования – изучить структуру и оценить роль изолированных и сочетанных оппортунистических инфекций в формировании неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. Проанализированы случаи наступления летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией в период с 01.01.2023 по 31.12.2023. В группу 1 были включены умершие с диагнозом «Туберкулез», классифицируемый как оппортунистическая инфекция (ОИ) в 4В стадии ВИЧ-инфекции. В группу 2 вошли случаи летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией с оппортунистическими заболеваниями, отличными от туберкулеза.

Диагноз туберкулеза и других ОИ устанавливался на основании клинико-лабораторных, инструментальных данных и результатов патологоанатомического исследования. В исследование включены случаи прижизненной, посмертной верификации туберкулеза и иных ОИ.

Оппортунистические инфекции, являющиеся СПИД-маркерными заболеваниями, определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2024) [6]. В связи с высоким уровнем зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и алкоголя, а также принимая во внимание значительный уровень коморбидной (инфекционной и соматической) патологии среди ВИЧ-инфицированных больных, в случае диагностики энцефалопатии оценить влияние собственно ВИЧ как единственного этиологического фактора не представлялось возможным, что не позволило относить данный диагноз к СПИД-маркерному заболеванию.

Лабораторная диагностика туберкулеза включала выполнение световой и люминесцентной микроскопии, детекцию нуклеиновой кислоты *Mycobacterium tuberculosis* на анализаторе «GenXpert®» и методом ПЦР в режиме реального времени, посев на жидкие и твердые питательные среды. Исследования выполнялись в лабораториях Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и Городском противотуберкулёзном диспансере. Диагностика ОИ осуществлялась в лабораториях Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Каждый клинический случай рассматривался для определения одного или нескольких заболеваний, которые сыграли решающую роль в наступлении летального исхода. В зависимости от причины смерти все случаи были разделены на следующие группы: смерть от туберкулеза; смерть от сочетания туберкулеза и иного клинического состояния; смерть от сочетанных оппортунистических инфекций, включая туберкулез; смерть от оппортунистических инфекций на фоне туберкулезного процесса; смерть от иных причин, не связанных с туберкулезом.

Статистическая обработка данных осуществлена с использованием программы SPSS for Windows 22 Base. Анализ распределений проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; для сравнения средних значений использовали критерий Манна — Уитни. Отличия принимали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Всего в исследование было включено 87 случаев летальных исходов, в том числе в группу 1 вошли 57 умерших больных, в заключительном диагнозе которых был указан туберкулез, в группу 2 — 30 случаев наступления летального исхода от иных ОИ. Диагноз «Туберкулез» в группе 1 был установлен при жизни 50 больным (87,7%). У 7 пациентов данной группы диагноз был подтвержден по результатам патолого-анатомического исследования, среди них у 5 пациентов имелось прижизненное клинико-инструментальное подозрение на туберкулез, а у 2 больных диагноз был установлен по данным морфологического исследования.

Среди пациентов обеих групп преобладали мужчины, средний возраст больных был в диапазоне 35—45 лет, без достоверных различий между группами. Продолжительность среднего койко-дня также не имела различий; при этом обращает на себя внимание кратковременность пребывания в стационаре больных группы 1 — 13 койко-дней. В этой группе большинство больных (70,2%, 40/57) умерли в первый месяц лечения (табл. 1).

Больные имели обширный спектр коморбидной инфекционной и соматической патологии, частота выявления которой в основном не различалась в группах. Пациенты анализируемых групп характеризовались высоким уровнем сформировавшихся психологических зависимостей (67,8%). У части пациентов отмечено их сочетание. Каждый второй больной группы 1 (26 больных/45,6%)

Таблица 1

Некоторые социодемографические и клинико-анамнестические данные пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Возраст (лет)	43,0 (37,5; 47,0)	39,0 (36,5; 46,7)	0,252
Пол (мужчины, %)	75,4%	56,7	0,072
Средний койко-день	13,0 (4,0; 48,5)	11,0 (3,7; 28,0)	0,253
ВИЧ-инфекция по данным анамнеза	69,1%	64,3%	0,659
Давность выявления ВИЧ-инфекции (лет)	8,0 (3,0; 12,0)	10,0 (5,7; 15,2)	0,116
Зависимость от алкоголя и (или) от психоактивных веществ	66,7%	70,0%	0,752
Генерализованная инфекция сосудистого русла	21,1%	20,0%	0,908
Хронические вирусные гепатиты	75,4%	73,3%	0,830
Цирротическая стадия хронического гепатита	30,2%	9,1%	0,068
Любая сердечно-сосудистая патология	78,9%	46,7%	0,002
ТЭЛА	15,8%	0,0%	0,025
Фибрилляция предсердий	28,1%	0,0%	0,001
Кардиомиопатия	33,3%	23,3%	0,333
Перикардит	8,8%	6,7%	0,731
Анемия любой степени	80,7%	73,3%	0,454
Новая коронавирусная инфекция	15,8%	24,1%	0,347

имел зависимость от психоактивных веществ, а каждый третий (21 больной/36,8%) — от алкоголя, без достоверных различий между группами. У 46 (80,7%) больных группы 1 и 22 (73,3%) группы 2 выявлена анемия смешанного генеза. В группе больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом наиболее часто выявлялась анемия II степени (уровень гемоглобина 80—99 г/л), которая отмечена у 23 больных (40,4%). Кроме того, у 10 больных диагностирована анемия III степени, у 7 больных — I степени, у IV — 4 степени.

Большинство пациентов имели сочетанную инфекционную патологию с абсолютным преобладанием различных вариантов хронических вирусных гепатитов без достоверных различий в группах. В группе 1 наиболее часто был верифицирован хронический вирусный гепатит С у 20 больных (35,1%), а также хронический вирусный гепатит В+С у 16 больных (28,1%), хронический вирусный гепатит В — у 5 больных (8,8%) и хронический вирусный гепатит В+D — у 1 больного (1,8%). В 1 случае не удалось установить этиологию хронического заболевания печени. У больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом более часто выявляли цирротическую стадию (30,2% и 9,1%, p=0,068), в том числе класс А по Чайлд — Пью — у 3 больных, класс В — у 3 больных, класс С — у 7 больных. В группе 2 отмечены только 2 случая цирроза, в том числе класс А — 1 случай и класс В — 1 случай.

У 12 (21,1%) больных группы 1 и 6 (20,0%) группы 2 была диагностирована генерализованная инфекция сосудистого русла. Наиболее частым патогеном, выделенным у 5 больных группы 1, являлась *Klebsiella pneumoniae*. В группе 2 ведущим микроорганизмом были неферментирующие грамотрицательные бактерии рода *Acinetobacter* (у 3 больных). Кроме того, у 9 больных (15,8%) группы 1 в качестве сочетанной патологии отмечена новая коронавирусная инфекция.

Средняя продолжительность ВИЧ-инфекции до момента госпитализации составила 8,0 (3,0; 12,5) лет без достоверных различий между группами. У каждого пятого больного группы 1 (13/22,8%) ВИЧ-инфекция была выявлена в текущую госпитализацию. Еще 6 больных сообщили об ее отсутствии, но при этом, по данным городской референс-лаборатории, пациенты имели ранее диагностированное заболевание. Среди 38 пациентов ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, сообщивших о ВИЧ-инфекции, абсолютное большинство ранее получали АРВТ (84,2%, 32 человек), в том числе каждый второй из них (18 пациентов) сообщил о смене режима терапии из-за его неэффективности. Среди больных группы 2 с известным ВИЧ-статусом (22 больных) применяли АРВТ 10 пациентов (45,5%), в том числе 6 больным выполнялась ее замена.

Несмотря на относительно высокий уровень ранее назначенной АРВТ, фактически получали лечение перед госпитализацией только 31,6% больных (12 из 38 больных) в группе 1 и 13,6% (3 из 22 больных) в группе 2. При поступлении у 10 из 12 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на АРВТ было выполнено исследование вирусной нагрузки ВИЧ. Оказалось, что 7 обследованных имели неопределяемую вирусную нагрузку ВИЧ.

При первичном обследовании у абсолютного большинства больных, включая пациентов на АРВТ, выявлено значительное снижение уровня CD4 лимфоцитов; только в 2 случаях уровень CD4 лимфоцитов превышал 350 кл/мкл. Среднее значение CD4 лимфоцитов было равно 23,0 (8,2;73,4) кл/мкл; 9,6 (4,5;14,95)% в группе 1 и 10,3 (3,7;21,5) кл/мкл; 4,1 (1,12; 7,52)% в группе 2 соответственно (p=0,001).

У большинства больных с прижизненно подтвержденным диагнозом «Туберкулез» этот диагноз был установлен ранее (32 из 50; 64,0%) и только у каждого третьего пациента (18 больных; 36,0%) — зарегистрирован впервые. Доминирующей формой туберкулезного процесса был генерализованный туберкулез (45 больных; 78,9%). Практически у каждого второго больного с генерализованным туберкулезом (20 больных) одной из локализаций было специфическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), что является предиктором тяжелого течения туберкулеза, резко ограничивает возможности раннего старта АРВТ и определяет высокую летальность.

Установлено, что как минимум 1 положительный результат лабораторного исследования на туберкулез был отмечен у абсолютного большинства обследованных пациентов группы 1 (77,4%; 41/53), в том числе в 5 случаях положительные результаты получены после наступления летального исхода. Бактериологическая верификация диагноза была получена для 17 больных, в том числе рост культуры на жидких средах выявлен у 12 больных, на твердых средах — у 13 больных. У большинства пациентов отмечался одновременный высев культуры с жидких и твердых питательных сред. Отмечено сохранение диагностической ценности посева на твердые среды: так, у 2 больных был установлен рост культуры *M. tuberculosis* только на твердой среде.

У всех больных закономерно наблюдался широкий спектр ВИЧ-ассоциированных состояний, не классифицируемых как СПИД-индикаторные заболевания, наиболее частыми из которых были орофарингеальный кандидоз и различные клинические формы герпетической инфекции. У части больных отмечено сочетание нескольких диагнозов. Отмечено, что различные формы бактериальной пневмонии достоверно чаще выявлялись среди умерших больных группы 2 (табл. 2).

При анализе анамнестических данных было уточнено, что у 32 больных (56,1%) группы 1 ранее были установлены различные ОИ, среди которых прогнозируемо доминировал туберкулез (30 больных). Среди умерших больных без туберкулеза зарегистрировано только 6 случаев (20,0%) ранее диагностированной ОИ. У большинства больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом наблюдалась только одна ОИ, в том числе 21 случай туберкулеза, а также изолированные случаи токсоплазмоза и пневмоцистной пневмонии (ПЦП). Однако у 9 больных ранее было выявлено несколько ОИ, среди которых в 2 случаях имелись данные о 3 ОИ: туберкулез + генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) + токсоплазмоз и туберкулез + ЦМВИ + кандидоз пищевода. Кроме того, наблюдалось сочетание туберкулеза с токсоплазмозом (3 больных), кандидозом пищевода (2 больных), саркомой Капоши (1 больной), ПЦП (1 больной). Таким образом, у каждого четвертого больного группы 1 (28,1%; 9/32 чел.), имевшего ОИ в анамнезе, ранее диагностировали сочетание туберкулеза с иными ОИ. В группе 2 перенесенных случаев сочетанных ОИ не отмечено.

У всех больных в период стационарного лечения были выявлены различные ОИ (табл. 3). Ведущими ОИ в группе 1 (без учета туберкулеза) были распространенный кандидоз пищевода, трахеи (45,6%) и ПЦП (26,3%). Среди больных группы 2 наиболее часто были диагностированы ПЦП (46,7%) и генерализованная ЦМВИ (33,3%). В целом, отмечено достоверное преобладание распространенного кандидоза в группе 1; генерализованной ЦМВИ и атипичного микобактериоза — в группе 2.

Единственная ОИ была установлена у 29,8% больных группы 1 и у 60,0% группы 2. Среди 40 больных группы 1, имевших несколько ОИ,

Таблица 2

ВИЧ-ассоциированные заболевания среди умерших (87 чел.)

Диагноз	Группа 1	Группа 2	p
	Абсолютное число случаев / %%*	Абсолютное число случаев / %%*	
Орофарингеальный кандидоз	49/86,0	27/90,0	0,590
Снижение массы тела менее 10%	7/12,3	1/3,3	0,170
Герпетическая инфекция	7/12,3	5/16,7	0,573
ВИЧ-ассоциированная нефропатия	4/7,0	1/3,3	0,483
Бактериальная пневмония	2/3,5	6/20,0	0,011
Аспергиллез	1/1,8	2/6,7	0,233
Кондиломы	1/1,8	0	0,466
Инфекция подкожной клетчатки	1/1,8	2/6,7	0,233
Себорейный дерматит	0	1/3,3	1,000

*Показатель превышает 100% в связи с сочетанием заболеваний у части больных.

Таблица 3

Оппортунистические инфекции среди умерших больных (87 чел.)

Диагноз	Группа 1	Группа 2	p
	Абсолютное число случаев / %%*	Абсолютное число случаев / %%*	
Туберкулез	57/100	—	—
Распространенный кандидоз пищевода, трахеи	26/45,6	7/23,3	0,042
Пневмоцистная пневмония	15/26,3	14/46,7	0,083
Генерализованная ЦМВИ	8/14,0	10/33,3	0,035
Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия	8/14,0	2/6,7	0,414
Токсоплазмоз головного мозга	5/8,8	4/13,3	0,507
Криптококковый менингит	2/3,5	4/13,3	0,086
Атипичный микобактериоз	1/1,8	5/16,7	0,017
Саркома Капоши	1/1,8	1/3,3	0,640
Лимфома	0	2/6,7	0,116

*Показатель превышает 100% в связи с сочетанием заболеваний у части больных.

2 СПИД-маркерных заболевания, включая туберкулез, были диагностированы у 20 больных (35,1%), сочетание 3 ОИ — у 14 (24,6%) больных, у 6 (10,5%) больных выявлены одновременно 4 ОИ. В группе 2 2 ОИ были выявлены у 7 (23,3%) больных, 3 — у 4 (13,3%), 4 — у 1 (3,3%) больного.

Всем 12 больным группы 1, поступившим в стационар на АРВТ, лечение было продолжено. Еще 12 пациентам этой группы АРВТ была назначена в больнице, в том числе возобновлена 6 больным, впервые применена 6 больным. Начало АРВТ выполнялось в максимально короткие сроки, в среднем на 34-й (29; 36) день в стационаре. Таким образом, в группе 1 меньше половины больных (24/57; 42,1%) получали АРВТ в период стационарного лечения. Среди 12 больных, начавших получать АРВТ в стационаре, в 5 случаях летальный исход наступил на 11—25-й день от начала терапии. У остальных больных, обследованных в рекомендованные сроки, была отмечена неопределяемая ВН ВИЧ, которая, однако, не коррелировала с регрессом иммуносупрессии. Ни в одном случае не наблюдался прирост уровня CD4 лимфоцитов по сравнению с показателем, взятым при поступлении больного. В группе 2 АРВТ была продолжена в стационаре 3 пациентам, назначена — 9. Таким образом, только 12 больных группы 2 (40%) получали АРВТ.

Среди 24 больных группы 1, которые получали АРВТ, у каждого третьего пациента (9 чел.) было зафиксировано ее временное прерывание — как правило, из-за возникновения нежелательных явлений: нефротоксичность (3 случая), анемия (1 случай), а также из-за невозможности перорального приема после выполнения полостных операций (3 случая). 2 больных временно отказались от использования АРВТ.

Обсуждение

Проведенный нами анализ не выявил достоверных различий среднего возраста и соотношения мужчины/женщины в группах. Несмотря на это, у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в 1,6 раза чаще выявлялась патология заболевания сердечно-сосудистой системы (78,9% и 46,7%, $p=0,002$). Только среди больных указанной группы были диагностированы фибрилляция предсердий (28,1%) и тромбоэмболия ветвей легочной артерии (15,8%). Иные заболевания сердечно-сосудистой системы не имели достоверных различий между группами.

Больные обеих групп поступали в стадии глубокого иммунодефицита (уровень CD4 клеток <50 кл/мкл), что свидетельствует о выраженной иммунологической недостаточности, являющейся важнейшим патогенетическим фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития тяжелых форм ОИ, включая туберкулез. Прогрессия ВИЧ-инфекции на фоне вирусологически, но не иммунологически эффективной АРВТ, отмеченная в настоящем исследовании у 7 больных группы 1 и 1 больного группы 2, подтверждает ранее опубликованные данные о микобактериальной инфекции как о ведущей причине смерти у больных с сохраняющейся иммуносупрессией на фоне неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ [7].

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой чувствительности лабораторных тестов для диагностики туберкулеза среди ЛЖВ, которая составила 77,4%. Представляется интересным соотнести полученные результаты с ранее опубликованным по материалам нашей больницы анализом 80 случаев летального исхода больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, наступивших в 2012—2013 гг. В работе указано, что при исследовании методами световой, люминесцентной микроскопии и бактериологического посева *M. tuberculosis* были обнаружены у 58,8% больных [8]. Улучшение методологии обследования больных, широкое внедрение в практическую работу исследования бронхоальвеолярной жидкости, использование молекулярно-генетических методов диагностики позволили заметно увеличить этот показатель.

В исследовании отмечена крайне высокая доля пациентов обеих групп, не получавших в процессе лечения АРВТ (57,9% и 60,0% больных соответственно). Проанализированы причины отсутствия АРВТ среди больных группы 1 (33 чел.). Наиболее часто старт АРВТ не был выполнен в связи со смертью больного в первые дни противотуберкулезной терапии (14 больных). Стратегия эффективного лечения туберкулеза у ЛЖВ, сформулированная по результатам исследований, опубликованных в ещё в 2011 г., предусматривает ранний старт АРВТ больным без туберкулезного поражения ЦНС [9, 10]. В 2012 г. в российском протоколе лечения больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом также был сформулирован подход начала АРВТ в первые 2—3 недели терапии ОИ и туберкулеза [11]. Среди 14 больных, получавших противотуберкулезную терапию, у 10 пациентов без поражения ЦНС смерть наступила на 1—10-е сутки от момента начала лечения, а у 4 пациентов с туберкулезом ЦНС — на 12—26-й день от старта, что не позволило начать АРВТ. Кроме того, у 4 больных терапия туберкулеза была запланирована, но ее начало откладывалось из-за наличия противопоказаний (тяжёлое поражение печени и почек). У 12 пациентов смерть наступила до начала противотуберкулезной терапии на 1—8-й день лечения в стационаре. Ранний период лечения тяжело протекающих оппортунистических инфекций не позволил начать АРВТ 3 больным. Сходные при-

чины отсутствия АРВТ были получены при анализе 18 больных без АРВТ в группе 2. У большинства из них (12 чел.) смерть наступила на 1—10-й день терапии ОИ.

В процессе клинического наблюдения тяжелый ВИЧ-ассоциированный туберкулез как единственная оппортунистическая инфекция был диагностирован только у каждого третьего больного (29,8%, 17 чел.). Напротив, у большинства пациентов (70,2%, 40 пациентов) туберкулез протекал совместно с иными оппортунистическими инфекциями, что, несомненно, являлось негативным предиктором наступления летального исхода. Наблюдается убедительное изменение соотношения между единственной и множественными оппортунистическими инфекциями в структуре окончательного диагноза больных ВИЧ-инфекцией на протяжении последнего десятилетия. Так, в работе В.И. Шахгильдяна и др., опубликованной в 2015 г., проанализированы данные 992 умерших больных, среди которых туберкулез только в 31% случаев сочетался с другими вторичными заболеваниями, такими как ЦМВИ, токсоплазмоз, ПЦП и др. [12]. Такая значительная разница между представляемыми нами данными и ранее полученными результатами может быть отражением нескольких процессов. Возможно, за прошедшее десятилетие отмечается тенденция к более тяжелому течению туберкулеза у ЛЖВ, связанная с высоким показателем «отрыва от лечения» как в отношении противотуберкулезной терапии, так и в отношении АРВТ. Дополнительным потенциальным фактором, определяющим более тяжелое течение ВИЧ-инфекции в 4В стадии, может быть старение популяции ЛЖВ. Так, в опубликованной работе средний возраст умерших был равен 35,3 лет, а в нашем исследовании — 42,0 года. Кроме того, данные наблюдения являются крайне чувствительными к методологии сбора информации и последующего формирования анализируемой когорты больных. В цитируемой работе был выполнен анализ летальных исходов, наступивших в стационаре, не осуществляющем лечение больных с туберкулёзом, в отличие от представляемых нами результатов.

Спектр сочетаний ОИ среди умерших ВИЧ-ассоциированным туберкулезом также отличался от данных, представленных в работе В.И. Шахгильдяна и др., в которой было показано, что наиболее частыми ОИ среди умерших с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом были ЦМВИ (42,0%), токсоплазмоз (7,0%) и ПЦП (4,0%) [12]. Напротив, в нашей работе в группе 1 лидирующими ОИ были распространённый кандидоз (45,6%), ПЦП (26,3%) и генерализованная ЦМВИ (14,0%). Среди больных, имевших 2 или 3 ОИ, кандидоз пищевода являлся наиболее частой нозологической формой и наблюдался у 11 из 20 больных с 2 ОИ и у 11 из 14 больных с 3 ОИ. В группе больных с 4 ОИ у всех пациентов была диагностирована генерализованная ЦМВИ в сочетании с иными нозологиями. В зависимости от числа ОИ у больных отмечена тенденция к увеличению числа развития нежелательных явлений на фоне приема АРВТ, которые приводили к временному прекращению лечения. Так, в группе 1 у больных с 1 или 2 ОИ остановка АРВТ была выполнена у 4 из 37 больных (10,8%), а среди пациентов с 3 и 4 ОИ — у 5 из 20 больных (25,0%).

Крайне важные данные были получены по результатам комиссионного разбора каждого случая для определения ведущего заболевания или нескольких заболеваний, сыгравших важнейшую роль в наступлении летального исхода. ВИЧ-ассоциированный туберкулез как доминирующая причина смерти был определен у 35 больных (61,4%) группы 1. Еще у 4 больных (7,0%) установлено сочетание текущего туберкулезного процесса и иных не ВИЧ-ассоциированных соматических заболеваний. Таким образом, туберкулез как единственная ОИ или в сочетании с иными не связанными с ВИЧ-инфекцией состояниями явился основным или комбинированным диагнозом у 39 больных, что составило 68,4% от всех анализируемых случаев. У 7 больных (12,3%) было определено, что ведущим диагнозом является сочетание нескольких ОИ, одной из которых был туберкулез. Также установлено, что в 9 случаях (15,8%) смерть наступила от прогрессирующих ОИ на фоне ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, а у 2 больных (3,5%) летальный исход последовал в результате прогрессии цирротической стадии хронического вирусного гепатита и онкологического процесса с обширным метастазированием. Туберкулез в этих случаях не сыграл значимую роль в танатогенезе. Полученные нами результаты о значимой роли туберкулёза в наступлении смерти только у 68,4% больных в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулёзом интересно соотнести с данными многоцентрового исследования, опубликованного Фроловой О.П. и др. в 2021 г., в котором был проведен анализ случаев летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных больных, взятых на учет в противотуберкулезных диспансерах в связи с туберкулезом [13]. В работе показано, что среди 223 умерших доля летальных исходов собственно от прогрессирования туберкулеза (42,1—50,0%) практически равна доле случаев наступления смерти от иных причин (50,0—57,9%), в которых туберкулез не сыграл решающей роли в наступлении летального исхода.

Заключение

Сочетание нескольких оппортунистических заболеваний установлено у большинства умерших больных туберкулезом в 4В стадии ВИЧ-

инфекции. Необходимость последовательного назначения лечения сначала оппортунистических инфекций, а затем АРВТ значительно влияет на сроки назначения последней. Высокий удельный вес коморбидной инфекционной и соматической патологии, наличие нескольких оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных являются неблагоприятными предикторами временной отмены АРВТ. Большинство умерших больных ранее получали, но прервали АРВТ, что свидетельствует о необходимости формирования системы комплексного индивидуального сопровождения пациентов ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Литература

1. Неотложность выбора: противодействие СПИДу на перепутье. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИД 2024. Женева: Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу; 2024. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update-summary_ru.pdf, доступ 15/04/2025

2. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. Информационный бюллетень № 48, Москва, 2024. http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf, доступ 15/04/2025

3. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2023 г. http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf, доступ 15/04/2025

4. Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Покровский В.В., Юрин О.Г., Соколова Е.В., Дементьева Л.А. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008—2018 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. Т. 10. №3. С. 63—69. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9

5. Шахгильдян В.И., Соколова Е.В., Юрин О.Г., Ладная Н.Н., Канестри В.Г. Определение случая СПИДа и причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. Т. 10. № 3. С. 70—78. DOI:10.18565/epidem.2020.10.3.70-8

6. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2?ysclid=m6qhlu84hg287677202, доступ 15/04/2025

7. Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Савченко М.А., Соколова О.И. Летальные исходы у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих неопределяемую вирусную нагрузку на фоне антиретровирусной терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 67—71.

8. Майорова С.О., Тюкалова А.И., Першин С.С., Малашёнков Е.А., Яковлев А.А., Рахманова А.Г. Обзор летальных исходов в специализированном отделении ко-инфекции ВИЧ+туберкулез больницы Боткина в 2012—2013 гг. // Альманах «Инфекционные болезни-2014» / под общей ред. А.Г. Рахмановой, А.А. Яковлева. СПб.: Издательство ВВМ, 2014. С.102—106.

9. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C, Lak KK, Hak C, Dim B, Sin CI, Sun S, Guillard B, Sar B, Vong S, Fernandez M, Fox L, Delfraissy JF, Goldfeld AE; CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1471-81. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.;

10. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, Luetkemeyer AF, Hogg E, Rooney JF, Wu X, Hosseinipour MC, Lalloo U, Veloso VG, Some FF, Kumarasamy N, Padayatchi N, Santos BR, Reid S, Hakim J, Mohapi L, Mugyenyi P, Sanchez J, Lama JR, Pape JW, Sanchez A, Asmelash A, Moko E, Sawe F, Andersen J, Sanne I; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1482-91. doi: 10.1056/NEJMoa1013607

11. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Н., Покровская А.В., Конов Д.С., Конов В.В., Голиусова М.А., Ефремова О.С., Попова А.А. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией// Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 6, приложение.С. 1—48.

12. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Сафонова А.П., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю., Альварес-Фигероа М.В., Долгова Е.А., Тишкевич О.А. Структура вторичных заболеваний и современные походы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015, №1. С. 24—30

13. Фролова О.П., Бутыльченко О.В., Стаханов В.А., Ениленис И.И., Роменко М.А., Мартель И.И. Причины летальных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Национальное здравоохранение. 2021. № 2 (1). С 59—62. https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62

References

1. Neotlozhnost` vy`bora: protivodejstvie SPIDu na pereput`e. Doklad YuNE`JDS o global`noj e`pidemii SPID 2024. Zheneva: Ob``edinennaya programma Organizacii Ob``edinenny`x Nacij po VICh/SPIDu; 2024. Licenziya: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update-summary_ru.pdf, dostup 15/04/2025

2. Pokrovskij V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. VICh-INFEKCIYa. Informacionny`j byulleten` № 48, Moskva, 2024. http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf, dostup 15/04/2025

3. VICh-infekciya v Rossijskoj Federacii v 2023 g. http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf, dostup 15/04/2025

4. Kravchenko A.V., Ladnaya N.N., Kozy`rina N.V., Pokrovskij V.V., Yurin O.G., Sokolova E.V., Dement`eva L.A. Prichiny` letal`ny`x isxodov sredi licz, inficirovanny`x VICh, v Rossijskoj Federacii v 2008—2018 gg. // E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. Aktual`ny`e voprosy`. 2020. T. 10. №3. S. 63-69. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9

5. Shaxgil`dyan V.I., Sokolova E.V., Yurin O.G., Ladnaya N.N., Kanestri V.G. Opredelenie sluchaya SPIDa i prichiny` letal`ny`x isxodov u bol`ny`x VICh-infekciej. // E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. Aktual`ny`e voprosy`. 2020. T. 10. №3. Str. 70—78. DOI:10.18565/epidem.2020.10.3.70-8

6. Klinicheskie rekomendacii «VICh-infekciya u vzrosly`x», 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2?ysclid=m6qhlu84hg287677202, dostup 15/04/2025

7. Musatov V.B., Yakovlev A.A., Savchenko M.A., Sokolova O.I. Letal`ny`e isxody` u VICh-inficirovanny`x bol`ny`x, imey-

ushhix neopredelyaemuyu virusnuyu nagruzku na fone antiretrovirusnoj terapii // Infekcionny`e bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2017. № 4. S. 67-71

8. Majorova S.O., Tyukalova A.I., Pershin S.S., Malashyonkov E.A., Yakovlev A.A., Raxmanova A.G. Obzor letal`ny`x isxodov v specializirovannom otdelenii ko-infekcii VICh+tuberkulez bol`nicy Botkina v 2012-2013 gg. // Al`manax «Infekcionny`e bolezni-2014» / pod obshhej red. A.G.Raxmanovoj, A.A.Yakovleva. — SPb.: Izdatel`stvo VVM, 2014. — s.102-106.

9. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C, Lak KK, Hak C, Dim B, Sin CI, Sun S, Guillard B, Sar B, Vong S, Fernandez M, Fox L, Delfraissy JF, Goldfeld AE; CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1471-81. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.;

10. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, Luetkemeyer AF, Hogg E, Rooney JF, Wu X, Hosseinipour MC, Lalloo U, Veloso VG, Some FF, Kumarasamy N, Padayatchi N, Santos BR, Reid S, Hakim J, Mohapi L, Mugyenyi P, Sanchez J, Lama JR, Pape JW, Sanchez A, Asmelash A, Moko E, Sawe F, Andersen J, Sanne I; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1482-91. doi: 10.1056/NEJMoa1013607

11. Pokrovskij V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu., Ermak T.N., Buravczova E.V., Shaxgil`dyan V.I., Kozy`rina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Konov D.S., Konov V.V., Goliusova M.A., Efremova O.S., Popova A.A. Protokoly` dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bol`ny`x VICh-infekciej // E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni, 2012, №6, prilozhenie, s.1-48.

12. Shaxgil`dyan V.I., Yadrixinskaya M.S., Safonova A.P., Domonova E`.A., Shipulina O.Yu., Al`vares-Figeroa M.V., Dolgova E.A., Tishkevich O.A. Struktura vtorichny`x zabolevanij i sovremenny`e poxody` k ix laboratornoj diagnostike u bol`ny`x VICh-infekciej // E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. Aktual`ny`e voprosy`. 2015, №1., S. 24-30

13. Frolova O.P., Buty`l`chenko O.V., Staxanov V.A., Enilenis I.I., Romenko M.A., Martel` I.I. Prichiny` letal`ny`x isxodov sredi bol`ny`x tuberkulezom, sochetanny`m s VICh-infekciej // Nacional`noe zdravooxranenie. 2021; 2 (1): 59—62. https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62

Авторский коллектив:

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)660-42-42, e-mail: doctormusatov@gmail.com

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, директор научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

Соколова Ольга Игоревна — заведующая отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-352-58-84, e-mail: olgasokolova.md@gmail.com

Карнаухов Евгений Викторович — заведующий отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)660-60-06, e-mail: zhenya-vk@yandex.ru

Комарова Александра Яновна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-988-69-45, e-mail: alexandra-yanovna@yandex.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-106-112

ВЛИЯНИЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ЕЕ ЗАВЕРШЕННОСТИ НА ЧАСТОТУ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДОВ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ, ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ

Ю.Н. Ибрагимова[1,2], И.В. Вахлова[1], Л.Е. Сафронова[2], И.В. Кршеминская[3]

[1]Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
[2]Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия
[3]Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия

The effect of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children at risk of severe course and its completion on the frequency of repeated episodes of bronchial obstruction, community-acquired pneumonia in early childhood

Yu.N. Ibragimova[1,2], I.V. Vahlova[1,2], L.E. Safronova[2], I.V. Krsheminskaya[3]
[1]Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
[2]Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia
[3]Russian University of Friendship of People named after P. Lumumba, Moscow, Russia

Резюме

Своевременная иммунопрофилактика инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, направленная на снижение рисков тяжелого течения в периоде младенчества, может оказывать влияние на частоту последующих респираторных заболеваний у данной когорты детей в раннем возрасте.

Цель: оценить влияние иммунопрофилактики РСВ-инфекции, проведенной на первом году жизни детям групп риска тяжелого течения, и ее завершенности на частоту повторных эпизодов (≥3 раз в год) бронхиальной обструкции, внебольничной пневмонии в раннем возрасте.

Материалы и методы: с 2020 по 2024 г. проведено проспективное исследование по типу «случай — контроль». Наблюдались 247 детей в возрасте 1—3 лет: группу «Случай» составили 150 детей, получивших курсы иммунизации против РСВ-инфекции, группу «Контроль» — 97 детей, не получивших иммунопрофилактику. Курс пассивной иммунизации включал в себя 3—5 инъекций препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ паливизумаба с 1 октября по 1 апреля из расчета 15 мг/кг массы тела. Также сравнивали частоту респираторных инфекций у детей, получивших 1—2 (n=75, группа «Незавершенный курс иммунизации») и 3—5 (n=150, группа «Случай», «завершенный курс иммунизации») инъекций препарата. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение — M (SD), показатели отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты: дети, получившие иммунизацию в первый год жизни, в сравнении с детьми без иммунизации, имели более низкий риск повторных (≥3 раз в год) эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ=4,33 95% ДИ [2,44—7,70]) и внебольничных пневмоний (ОШ=3,38 95% ДИ [1,86—6,14]) в раннем возрасте. Завершенный курс им-

Timely immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) infection aimed at reducing the risks of severe disease during infancy may influence the incidence of subsequent respiratory diseases in this cohort of children at an early age.

Objective: to evaluate the impact of immunoprophylaxis of RSV infection carried out in the first year of life in children at risk of severe course, and its completion on the frequency of repeated episodes (≥3 times a year) of bronchial obstruction, community-acquired pneumonia at an early age.

Materials and methods. A prospective case-control study was conducted from 2020 to 2024. 247 children aged 1—3 years were observed: the case group consisted of 150 children who received immunization courses against RSV infection, the control group — 97 children who did not receive immunoprophylaxis. The passive immunization course included 3—5 injections of the monoclonal antibody to the RSV F protein palivizumab from October 1 to April 1 at a dose of 15 mg/kg of body weight. The frequency of respiratory infections was also compared in children who received 1—2 (n=75, "incomplete immunization course" group) and 3—5 (n=150, "cases" group, "completed immunization course") injections of the drug. The mean value and standard deviation (M) were calculated, as well as odds ratio (OR) indicators with 95% confidence interval (CI).

Results: Children immunized in the first year of life, compared with children without immunization, had a lower risk of recurrent (≥3 times per year) episodes of bronchial obstruction (OR = 4,33 95% CI [2,44—7,70]) and community-acquired pneumonia (OR = 3,38 95% CI [1,86—6,14]) in early life. A completed course of immunization (3-5 injections of monoclonal antibodies) compared with an incomplete course (1—2 injections) significantly reduced the risk of repeated (≥3 times a year) episodes of bronchial obstruction (OR=2,2 95% CI [1,27—5,00]).

Conclusion: Immunoprophylaxis of RSV infection in children at risk significantly reduces the risk of episodes of bron-

мунизации (3—5 иньекций моноклональных антител) в сравнении с незавершенным (1—2 иньекций) существенно снижал риск повторных (≥3 раз в год) эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ=2,26 95 % ДИ [1,27—5,00]).

Заключение: иммунопрофилактика РСВ-инфекции у детей групп риска значимо снижает риск эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничных пневмоний в возрасте 1—3 лет.

Ключевые слова: *дети, иммунопрофилактика, респираторно-синцитиальный вирус, острые респираторные заболевания, паливизумаб.*

chial obstruction and community-acquired pneumonia at the age of 1-3 years.

Key words: *children, immunoprophylaxis, respiratory syncytial virus, acute respiratory diseases, palivizumab.*

Введение

Известно, что повышенный риск развития тяжелых острых бронхиолитов, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), имеют недоношенные дети с гестационным возрастом 24—35 недель, с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (гзВПС). Именно для таких пациентов предложена высокоэффективная специфическая иммунопрофилактика моноклональными антителами к F-протеину РСВ — паливизумабом [1—3]. Иммунизация паливизумабом приводит к снижению частоты инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) и госпитализаций в связи с ними у детей в 4,39 и 6,8 раза соответственно. Частота ИНДП у недоношенных детей без БЛД снижается в 3,64 раза, частота госпитализаций в связи с ИНДП — в 2,1 раза. Показательным является также снижение частоты ИНДП у детей с гзВПС [4]. РСВ-инфекция определяет 3,5% смертности детей до 5 лет и 3,3% младенческой смертности [5]. У 50—70% детей заражение РСВ-инфекцией происходит на первом году жизни [6]. Тяжесть состояния детей, родившихся недоношенными, усугубляют интенсивные реанимационные мероприятия с жесткими параметрами искусственной вентиляции легких и/или другой респираторной терапией, сопровождаясь развитием БЛД [7—9]. В раннем возрасте у недоношенных детей чаще регистрируются острые респираторные заболевания (ОРЗ) с развитием повторных эпизодов бронхиальной обструкции, что может быть связано с узостью бронхов, незрелостью иммунной системы [10]. В настоящее время детям раннего возраста, входящим в группу риска тяжелого течения РСВ-инфекции, рекомендована иммунопрофилактика с помощью паливизумаба [3].

Цель исследования — оценить влияние иммунопрофилактики РСВ-инфекции, проведенной на первом году жизни детям групп риска тяжелого течения, и ее завершенности на частоту повторных эпизодов (≥3 раз в год) бронхиальной обструкции, внебольничной пневмонии в раннем возрасте.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное исследование по типу «Случай — контроль». В группу «Случай» (n=150) включали детей раннего возраста, получивших иммунопрофилактику РСВ-инфекции на первом году жизни. Критерии включения в данную группу: возраст от 1 до 3 лет; дети, относившиеся к группе риска тяжелой РСВ-инфекции (недоношенные дети с гестационным возрастом до 35 недель, дети с БЛД, гзВПС), выписанные из отделений патологии новорожденных (ОПН) в эпидемический сезон с октября по март. Недоношенными детьми были 100% (150/150) детей, БЛД была диагностирована у 75,3% (113/150) детей данной группы, гзВПС — у 28% (42/150).

В группу «Контроль» (n=97) вошли дети раннего возраста, у которых отсутствовала иммунопрофилактика РСВ-инфекции на первом году жизни. Критерии включения в данную группу: возраст от 1 до 3 лет; дети, относившиеся к вышеуказанным группам риска тяжелой РСВ-инфекции, выписанные из ОПН в неэпидемический сезон с апреля по сентябрь; отказ родителей/законных представителей пациентов от проведения иммунизации. Недоношенными детьми были 100% (97/97) детей, БЛД была диагностирована у 68% (66/97) детей данной группы, гзВПС — у 33% (32/97). Общие критерии невключения в обе группы: возраст до 1 года и старше 3 лет; доношенные здоровые дети I и II групп здоровья; отказ родителей/законных представителей пациентов в любых исследованиях.

Пациенты группы «Случай» (n=150) получали в эпидемические сезоны инъекции препарата паливизумаб. Схема применения препарата включала 3—5 инъекций с интервалом в 30±5 дней: 1-я инъекция вводилась в условиях стационара за 7—10 дней до выписки из ОПН; 2—5-е инъекции — после выписки из стационара, на амбулаторном этапе в иммунологическом центре Областной детской клинической больницы Свердловской

области (ОДКБ СО) и межмуниципальных медицинских центрах Свердловской области согласно регламентирующим документам Свердловской области [11]. Препарат вводился внутримышечно из расчета 15 мг на 1 кг массы тела. Иммунизация осуществлялась в период с 1 октября по 1 апреля с промежутком в 30±5 дней (согласно инструкции). Иммунизация в нашем исследовании считалась завершенной (полной) при постановке ≥3 инъекций. Проводилась сравнительная оценка детей, получивших 1–2 (n=75, группа «незавершенный курс иммунизации») и 3–5 (n=150, группа «Случай», «Завершенный курс иммунизации») инъекций препарата.

Дети раннего возраста динамически наблюдались и консультировались в условиях детского консультативно-диагностического центра на базе ОДКБ СО в период с января 2020 г. по декабрь 2024 г. У детей в возрасте 1–3 лет (M (SD) 2,50 (0,99) года) проводилась комплексная оценка состояния здоровья с анализом случаев внебольничных пневмоний с рентгенологическим подтверждением [12]. Отдельно учитывали детей с повторными эпизодами (≥3 раза в год) бронхиальной обструкции.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации (2013). Все этапы исследования были одобрены на заседании Локального этического комитета при ОДКБ СО (протокол №71 от 22.02.2022). Информированное согласие было получено от законных представителей в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан».

Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2011 и Statistica 10 (StatSoftInc., США). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для анализа переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение – M (SD). Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием критерия Стьюдента. Частоты признаков выражались в виде абсолютных значений (n) и долей (%); при сравнительном анализе качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона (если частота признака составляла более 5). Оценка связи проводилась с использованием корреляционного анализа Спирмена (Spearman). Рассчитывались показатели атрибутивного риска (АР, %), показатели отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительным интервалом (ДИ), атрибутивная пропорция (АП, %). Атрибутивную пропорцию рассчитывали по формуле АП = ((ОШ-1)/ОШ) × 100%, которая применяется для исследований «Случай – контроль» [13].

Результаты исследования и обсуждение

Частота случаев внебольничной пневмонии среди всех детей раннего возраста групп «Случай»/«Контроль» составила 25% (62/247); 57% (141/247) детей имели ≥3 эпизодов бронхиальной обструкции за год. Количество детей с внебольничной пневмонией и детей с повторными (≥3 за год) эпизодами бронхиальной обструкции было статистически значимо более высоким в группе «Контроль» (табл. 1). Таким образом, отсутствие иммунопрофилактики РСВ-инфекции на первом году жизни у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции увеличивало риск развития повторных эпизодов бронхиальной обструкции в раннем возрасте в 4,33 раза (ОШ=4,33; 95% ДИ [2,44–7,70]); риск развития внебольничных пневмоний – в 3,38 раза (ОШ=3,38; 95% ДИ [1,86–6,14]).

Показатель атрибутивного риска в случае повторных эпизодов бронхиальной обструкции составил 33,3% (95% ДИ [3,2-41,3]), в случае пневмонии – 23,2% (95% ДИ [1,5–38,2]). Показатель атрибутивной (этиологической) пропорции в случае повторных эпизодов бронхиальной обструкции составил 76,7%, в случае пневмонии – 70,4%. Значение атрибутивной пропорции показывает причинно-значимый вклад отсутствия факта иммунизации в развитие данных патологических состояний у детей, не получивших иммунизацию и развивших данные состояния. Другими словами, у 76,7% детей, не иммунизированных против РСВ и развивших впоследствии повторные эпизоды бронхиальной обструкции, их развитие имело причинную связь именно с отсутствием иммунопрофилактики РСВ-инфекции. У 70,4% детей, переболевших внебольничной пневмонией

Таблица 1

Число детей с повторными (≥3 за год) эпизодами бронхиальной обструкции и частота внебольничных пневмоний у детей раннего возраста в группах сравнения (абс./%)

Заболевание	Всего, n = 247	Группа «Случай», n = 150	Группа «Контроль», n = 97	p (χ^2)
Повторные (≥3 за год) эпизоды бронхиальной обструкции	141 (57)	66 (44)	75 (77,3)	0,001
Внебольничная пневмония	62 (25)	24 (16)	38 (39,1)	0,001

в раннем возрасте и не иммунизированных против РСВ, развитие пневмонии имело причинно-следственную связь именно с фактом отсутствия иммунопрофилактики РСВ-инфекции на первом году жизни. Данный процент может указывать на наличие и других факторов (макроорганизма), предрасполагающих к ИНДП у детей раннего возраста, включая анатомические, физиологические, иммунологические факторы [10].

При сравнительном анализе числа детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции и внебольничными пневмониями в зависимости от количества полученных инъекций моноклональных антител к F-протеину РСВ было установлено значимое преобладание числа детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции и внебольничными пневмониями среди детей, получивших 1 – 2 инъекции паливизумаба, в сравнении с детьми, получившими 3 – 5 инъекций (табл. 2).

Установлено повышение риска повторных (≥3 за год) эпизодов бронхиальной обструкции в 2,26 раза (ОШ = 2,26; 95% ДИ [1,27 – 5,00]) у детей раннего возраста, получивших на первом году жизни неполный (1 – 2 инъекции) курс иммунизации паливизумабом в сравнении с детьми с завершенным курсом (3 – 5 инъекций) иммунизации (p = 0,005). Установленная взаимосвязь между полным курсом (3 – 5 инъекций) иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей, рожденных недоношенными, и снижением частоты эпизодов бронхиальной обструкции далее на протяжении 3 лет их жизни в сравнении с детьми без иммунизации подчеркивает значение иммунизации против РСВ в профилактике бронхиальной астмы в дальнейшем на протяжении детства.

Таким образом, в проведенном исследовании показана зависимость частоты респираторных заболеваний у недоношенных детей с/без БЛД, детей с гзВПС в раннем возрасте от наличия пассивной иммунизации против РСВ и ее завершенности на первом году жизни. Доказано, что дети, получившие своевременную иммунизацию против РСВ-инфекции, имели значимо более низкий риск возникновения повторных эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ = 4,33; 95% ДИ [2,44 – 7,70]) и внебольничной пневмонии (ОШ = 3,38; 95% ДИ [1,86 – 6,14]) в раннем возрасте. Завершенный курс иммунизации (3 – 5 иньекций паливизумаба) в сравнении с незавершенным (1 – 2 инъекции) существенно снижал риск повторных (≥3 раз в год) эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ = 2,26; 95% ДИ [1,27 – 5,00]).

Все участвовавшие в исследование дети были недоношенными, имея, таким образом, одновременно несколько показаний к иммунизации паливизумабом, включая БЛД и гзВПС, что совпадает с данными литературы [4]. После перенесенного острого бронхиолита возможны повторные эпизоды бронхиальной обструкции [14], повышается риск развития бронхиальной астмы (БА) [15]. Требуют дальнейшего наблюдения с точки зрения возможности развития БА пациенты с рецидивами бронхиальной обструкции, включенные в наше исследование. По данным исследования, включавшего 1724 ребенка с БЛД, БА развивается по мере роста у каждого десятого ребенка с БЛД. Развитие эпизодов свистящего дыхания в первые 3 года жизни, в том числе связанных с острым бронхиолитом, повышает риск развития БА у детей с БЛД в 3,6 раза [16]. По данным проведенного мета-анализа, недоношенность увеличивает риск БА в 1,7 раза [17]. Известно, что иммунизация паливизумабом не только снижает частоту ИНДП и госпитализаций в связи с ними, летальных исходов в течение периода проведения иммунизации [4, 18], но и может влиять на последующую респираторную заболеваемость. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом сравнительном исследовании паливизумаба и плацебо у недоношенных детей MAKI, проведенном в Нидерландах, изучали потенциальную роль РСВ-инфекции в развитии свистящих хрипов в течение первого года жизни ребенка и влияние паливизумаба на последствия острого бронхиолита. В исследовании участвовали 429 детей с гестационным возрастом при рождении 33 – 35 недель без БЛД в возрасте до 6 месяцев на момент начала сезона заболеваемости РСВ-инфекцией. У пациентов, получавших паливизумаб, было отмечено снижение общего числа дней со свистящими хрипами

Таблица 2

Число детей раннего возраста с повторными эпизодами (≥3 в год) бронхиальной обструкции и внебольничными пневмониями в зависимости от завершенности курса иммунизации (абс./%)

Заболевание	Группа «Незавершенный курс иммунизации», n = 75 (1 – 2 инъекции)	Группа «Завершенный курс иммунизации», n = 150 (3 – 5 инъекций)	p (χ^2)
Повторные (≥3 за год) эпизоды бронхиальной обструкции	48 (64)	66 (44)	0,005
Внебольничная пневмония	21 (28)	24 (16)	0,034

в течение первого года жизни на 61% (p<0,001), рецидивирующих свистящих хрипов — на 47% (11,2%/20,9%, p=0,01), госпитализации вследствие РСВ-инфекции — на 82% (0,9%/5,1%, p=0,01), потребности в терапии бронходилататорами — на 43% (13%/23%, p<0,001) [19]. Иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью паливизумаба при введении препарата 3—5 раз может снижать риск развития БА у детей с БЛД [20]. Наше исследование также демонстрирует необходимость завершенного курса иммунизации, предпочтительно 5 введений, для снижения частоты повторных эпизодов бронхиальной обструкции, внебольничной пневмонии у детей раннего возраста. Данный эффект паливизумаба может быть связан с предотвращением формирующейся вследствие РСВ-ИНДП гиперреактивности бронхов [21]. Недавнее интервенционное исследование выявило более низкий риск развития свистящих хрипов в первые годы жизни у недоношенных младенцев, получавших иммунопрофилактику паливизумабом [22].

Важным дополнительным результатом исследования можно считать следующий факт в отношении детей группы «Контроль». В данную группу вошли дети раннего возраста, относившиеся к группам риска тяжелой РСВ-инфекции, выписанные из ОПН в неэпидемический сезон с апреля по сентябрь. Дети данной группы родились до сезона РСВ-инфекции и могли иметь риск не только тяжелого течения РСВ-инфекции, но и отдаленных последствий — в дальнейшем у них фиксировались более частые эпизоды бронхиальной обструкции и внебольничных пневмоний (см. табл. 1). Данное обстоятельство может быть дополнительным свидетельством необходимости внесезонной (круглогодичной) иммунизации против РСВ детей групп риска тяжелого течения, что отражено в современных рекомендациях [3]. Известно, что рождение за 6 месяцев до начала РСВ-сезона является дополнительным эндогенным фактором риска тяжелого течения РСВ-инфекции [23—25].

Заключение

Иммунопрофилактика РСВ-инфекции у детей групп риска (недоношенные дети с/без БЛД, дети с гзВПС), осуществляемая в первый год жизни, имеет значимую связь с заболеваниями нижних дыхательных путей в возрасте 1—3 лет. Существование данной связи свидетельствует о протективной роли иммунизации против РСВ, заключающейся в предотвращении возможных случаев РСВ-инфицирования на первом году жизни у детей групп риска, которое может приводить к остаточной гиперреактивности бронхов. Показанная эффективность завершенного курса иммунизации (3—5 иньекций) в сравнении с незавершенным (1—2 иньекции) в снижении риска развития повторных эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонии в раннем возрасте доказывает необходимость обязательного достижения завершенности курсов иммунизации против РСВ в течение первого года жизни у детей групп риска.

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность за содействие в проведении исследования руководству Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга.

Литература

1. Овсянников Д.Ю. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему, кому, когда, как / Д.Ю. Овсянников, А.В. Зуев, Е.И. Аюшин и др. // Клиническая практика в педиатрии. — 2024. — Т.19, №4. — С. 85—96. DOI: https://doi.org/10. 20953/1817-7646-2024-4-85-96.

2. Игнатьева В.И. Социально-экономическое бремя респираторно-синцитиальной вирусной инфекции нижних дыхательных путей у детей в возрасте от рождения до 5 лет в Российской Федерации: Результаты моделирования. / В.И. Игнатьева, Д.Ю. Овсянников, А.Е. Цыганков и др. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2023. — Т. 16, № 4. — С. 517—525. DOI: https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.217.

3. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: методические рекомендации для педиатров / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева и др. Союз педиатров России. —Москва: ПедиатрЪ, 2023. — С. 54.

4. Корсунский А.А. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с риском тяжелого течения заболевания: Предварительные результаты реализации московской программы. / А.А. Корсунский, Д.Ю. Овсянников, Д.Н. Дегтярев и др. // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9. — № 3. — С. 22—31. DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.318.

5. Alharbi A.S., Alzahrani M., Alodayani A.N., et al. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19: Consensus from the Saudi Pediatric Pulmonology Association. // Saudi Medical Journa. 2021: 42(4): 355—362. DOI: https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.4.20200769

6. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements — Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. // Pediatrics. 2009: 124(№ 6): 1694—1701. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2009-2345.

7. Межинский С.С. Стратегии респираторной терапии для пациентов с тяжелой бронхолегочной дисплазией. / С.С. Межинский, А.В. Мостовой, А.Л. Карпова и др. // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. — 2024. — Т. 103, № 1. — С. 146—152. DOI: https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-146-152.

8. Шестак, Е.В. Ретроспективный анализ заболеваемости в когорте поздних недоношенных детей / Шестак Е.В.,

Ковтун О.П., Мыларщикова Е.А. и др. // Уральский медицинский журнал. — 2024. — Т. 23, № 6. — С. 7—17. DOI: https://doi.org/10.52420/umj.23.6.7.

9. Thébaud B., Goss K.N., et al. Bronchopulmonary dysplasia. // Nature Reviews Disease Primers. 2019: 5 (1):78. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7.

10. Овсянников Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей. / Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук, Д.Ю. Николаева // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 6, № 3. — С. 74—98. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13003.

11. О внесении изменений в государственную программу Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 г.», утвержденную постановлением Правительства Свердл. обл. от 21 окт. 2013 г. № 1267-ПП : постановление Правительства Свердл. обл. от 14 июля 2022 г. № 468-ПП. URL: https://clck.ru/3MENr3 (дата обращения: 18.03.2025).

12. Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. / Союз педиатров России. // Межрегион. ассоц. по клин. микробиологии и антимикроб. химиотерапии. 2022. URL: https://clck.ru/3MELdU (дата обращения: 18.02.2025).

13. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. — СПб.: Фолиант, 2004. С. 240.

14. Blanken M.O., Rovers M.M., Bont L.; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze. // N Engl J Med. 2013: 369(80): 782-3. DOI: 10.1056/NEJMc1307429.

15. Raita Y., Pérez-Losada M., Freishtat R.J., Harmon B., Mansbach J.M., Piedra P.A., et al. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchio litis and risk of childhood asthma. // Nat Commun. 2021: 12 (1): 3601. DOI: 10.1038/s41467-021-23859-6.

16. Карпенко М.А. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. / М.А. Карпенко, А.А. Столов, М.Т. Майгаджиева, и др. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2023. — Т. 102, № 5. — С. 18—26. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-18-26.

17. Кравчук, Д.А. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: метаанализ / Д.А. Кравчук, Д.Ю. Овсянников // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2019. — Т. 3, № 58. — С. 27—32. DOI: https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00014.

18. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., Mahadevia P.J., Xu Y., Fahrbach K., et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. // Pediatr Crit Care Med. 2011:12(5):580-8. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182070990.

19. Blanken M.O., Maroeska M.D., Rovers M., Molenaar J.M., Winkler-Seinstra P.L., Meijer A., Kimpen JLL., Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. // NEJM. 2013: 368 (19):1791—1799. DOI: 10.1056/NEJMoa1211917.

20. Кршеминская, И.В. Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией / И.В. Кршеминская, Д.А. Кравчук, Д.Ю. Овсянников и др. // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 2. — С. 63—68.

21. Wang Y., Zheng J., Wang X., Yang P., Zhao D. Alveolar macrophages and airway hyperresponsiveness associated with respiratory syncytial virus infection. Front Immunol. 2022: 13: 1012048. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1012048.

22. Mochizuki H., Kusuda S., Okada K., Yoshihara S., Furuya H., Simões EAF. Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing: Six-Year Follow-Up Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017:196(1): 29 — 38. DOI: 10.1164/rccm.201609--1812OC.

23. Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at gestational age of 32-35 weeks. Pediatr. Infect. Dis. J. 2008: 23 (9): 815-820.

24. Carbonell-Estrany X., Quero J. and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. Pediatr. Infect. Dis. J. 2001: 20: 874- 879.

25. Кршеминская, И.В. Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика нозокомиального бронхиолита РСВ-этиологии у детей групп риска тяжелого течения / И.В. Кршеминская, Д.Ю. Овсянников, Д.Н. Дегтярев, Е.А. Дегтярева // Педиатрия. — 2017. — Т. 96, № 1. — С. 50—57.

References

1. Ovsyannikov D.Yu. Immunoprofilaktika respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii: pochemu, komu, kogda, kak / D.Yu. Ovsyannikov, A.V. Zuev, E.I. Ayushin, i dr. // Klinicheskaya praktika v pediatrii. — 2024. — T.19, №4. — S. 85— 96. DOI: https://doi.org/10. 20953/1817-7646-2024-4-85-96.

2. Ignat'eva V.I. Social'no-ekonomicheskoe bremya respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii nizhnih dyhatel'nyh putej u detej v vozraste ot rozhdeniya do 5 let v Rossijskoj Federacii: Rezul'taty modelirovaniya. / V.I. Ignat'eva, D.YU. Ovsyannikov, A.E. Cygankov, i dr. // Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. — 2023. — T. 16, №4. — S. 517—525. DOI: https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.217.

3. Immunoprofilaktika respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii u detej: metodicheskie rekomendacii dlya pediatrov / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, I.A. Belyaeva i dr. Soyuz pediatrov Rossii. // Moskva: Pediatr. — 2023. — S. 54.

4. Korsunskij A.A. Immunoprofilaktika respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii u detej s riskom tyazhelogo techeniya zabolevaniya: Predvaritel'nye rezul'taty realizacii moskovskoj programmy. / A.A. Korsunskij, D.Yu. Ovsyannikov, D.N. Degtyarev i dr. // Pediatricheskaya farmakologiya. — 2012. — T. 9. — № 3. — S. 22—31. DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.318

5. Alharbi A.S., Alzahrani M., Alodayani A.N., et al. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19: Consensus from the Saudi Pediatric Pulmonology Association. // Saudi Medical Journa. 2021: 42(4): 355—362. DOI: https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.4.20200769

6. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements — Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. // Pediatrics. 2009: 124(№ 6): 1694—1701. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2009-2345.

7. Mezhinskij S.S. Strategii respiratornoj terapii dlya pacientov s tyazheloj bronholegochnoj displaziej. / S.S. Mezhinskij, A.V. Mostovoj, A.L. Karpova i dr. // Pediatriya im. G. N. Speranskogo. — 2024. — T. 103. — № 1. — S. 146—152. DOI: https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-1-146-152.

8. Shestak E.V. Retrospektivnyj analiz zabolevaemosti v kogorte pozdnih nedonoshennyh detej. / Shestak E.V., Kovtun O.P., Mylarshchikova E.A. i dr. // Ural'skij medicinskij zhurnal. — 2024. — T. 23. — № 6. — S. 7—17. DOI: https://doi.org/10.52420/umj.23.6.7.

9. Thébaud B., Goss K.N., Laughon M., et al. Bronchopulmonary dysplasia. Nature Reviews // Disease Primers. 2019: 5(1):78. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7.

10. Ovsyannikov D.Yu. Klinicheskaya patofiziologiya organov dyhaniya nedonoshennyh detej. / D.Yu. Ovsyannikov, D.A. Kravchuk, D.Yu. Nikolaeva // Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. — 2018. — T. 6. — № 3. — S. 74-98. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13003.

11. O vnesenii izmenenij v gosudarstvennuyu programmu Sverdlovskoj oblasti «Razvitie zdravoohraneniya Sverdlovskoj oblasti do 2024 g.», utverzhdennuyu postanovleniem Pravitel'stva Sverdl. obl. ot 21 okt. 2013 g. № 1267-PP: postanovlenie Pravitel'stva Sverdl. obl. ot 14 iyulya 2022 g. № 468-PP. URL: https://clck.ru/3MENr3 (data obrashcheniya: 18.03.2025).

12. Pnevmoniya (vnebol'nichnaya): klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravoohraneniya RF. / Soyuz pediatrov Rossii. // Mezhregion. assoc. po klin. mikrobiologii i antimikrob. himioterapii. 2022. URL: https://clck.ru/3MELdU (data obrashcheniya: 18.02.2025).

13. Kel'manson I.A. Principy dokazatel'noj pediatrii. // SPb.: Foliant, 2004: S. 240

14. Blanken M.O., Rovers M.M., Bont L.; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze. N Engl J Med. 2013:369(8):782-3. DOI: 10.1056/NEJMc1307429.

15. Raita Y., P rez-Losada M., Freishtat R.J., Harmon B., Mansbach J.M., Piedra P.A., et al. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchio litis and risk of childhood asthma. Nat Commun. 2021: 12(1): 3601. DOI: 10.1038/s41467-021-23859-6.

16. Karpenko M.A. Prediktory razvitiya bronhial'noj astmy u detej s bronholegochnoj displaziej. / M.A. Karpenko, A.A. Stolov, M.T. Majgadzhieva, i dr. // Pediatriya im. G.N. Speranskogo. — 2023. — T. 102. — № 5. — S. 18-26. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-18-26.

17. Kravchuk D.A. Epidemiologiya bronhial'noj astmy u nedonoshennyh detej: metaanaliz. / D.A. Kravchuk, D.Yu. Ovsyannikov // Allergologiya i immunologiya v pediatrii. — 2019. — T. 3. № 58. — S. 27—32. DOI: https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00014.

18. Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W., Mahadevia P.J., Xu Y., Fahrbach K., et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. // Pediatr Crit Care Med. 2011:12(5):580-8. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182070990.

19. Blanken M.O., Maroeska M.D., Rovers M., Molenaar J.M., Winkler-Seinstra P.L., Meijer A., Kimpen JLL., Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. NEJM. 2013:368(19): 1791—1799. DOI: 10.1056/NEJMoa1211917.

20. Krsheminskaya I.V. Vliyanie immunoprofilaktiki respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii palivizumabom na razvitie bronhial'noj astmy u detej s bronholegochnoj displaziej. / I.V. Krsheminskaya, D.A. Kravchuk, D.Yu. Ovsyannikov i dr. // Pediatriya im. G. N. Speranskogo. — 2020. — T. 99, № 2. — S. 63—68.DOI: https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68.

21. Wang Y., Zheng J., Wang X., Yang P., Zhao D. Alveolar macrophages and airway hyperresponsiveness associated with respiratory syncytial virus infection. Front Immunol. 2022: 13: 1012048. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1012048.

22. Mochizuki H., Kusuda S., Okada K., Yoshihara S., Furuya H., Simões EAF. Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing: Six-Year Follow-Up Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017:196(1): 29 — 38. DOI: 10.1164/rccm.201609--1812OC.

23. Figueras-Aloy, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at gestational age of 32-35 weeks. Pediatr. Infect. Dis. J. 2008: 23 (9): 815-820.

24. Carbonell-Estrany X., Quero J. and the IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. Pediatr. Infect. Dis. J. 2001: 20: 874 — 879.

25. Krsheminskaya I.V. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i profilaktika nozokomial'nogo bronhiolita RSV-etiologii u detej grupp riska tyazhelogo techeniya. / I.V. Krsheminskaya, D.Yu. Ovsyannikov, D.N. Degtyarev, E.A. Degtyareva // Pediatriya. — 2017. — T. 96 № 1. — S. 50—57.

Авторский коллектив:

Ибрагимова Юлия Николаевна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета; врач-педиатр детского консультативно-диагностического центра Областной детской клинической больницы; e-mail: julia080685@gmail.com

Вахлова Ирина Вениаминовна — заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: vachlova-61@mail.ru

Сафронова Любовь Евгеньевна — заместитель главного врача по организационно-методической работе Областной детской клинической больницы, к.м.н., доцент; e-mail: SafronovaLE@mis66.ru

Кршеминская Ирина Владимировна — доцент кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы, к.м.н., доцент; e-mail: spatira1@list.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-113-123

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ *BETAPOLYOMAVIRUS HOMINIS* У ЛИЦ, ПОДВЕРЖЕННЫХ РИСКУ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ВИРУСА

Д.Р. Прилепская [1], Э.А. Домонова [1], О.Ю. Сильвейстрова [1], А.А. Попова [1,2], М.Д. Голиусова [1], А.В. Покровская [1,3], М.Ю. Дроков [4], И.С. Сайдуллаева [4], Н.В. Пурло [4], М.Ю. Новиков [5], А.А. Плоскирева [1], В.Г. Акимкин [1]

[1] *Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия*
[2] *Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия*
[3] *Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия*
[4] *Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия*
[5] *Видновский перинатальный центр, Видное, Россия*

Prevalence of *Betapolyomavirus hominis* in people at risk of developing infectious complications associated with virus reactivation

D.R. Prilepskaya [1], E.A. Domonova [1], O.Yu. Silveistrova [1], A.A. Popova [1,2], M.D. Goliusova [1], A.V. Pokrovskaya [1,3], M.Yu. Drokov [4], I.S. Saidullayeva [4], N.V. Purlo [4], M.Yu. Novikov [5], A.A. Ploskireva 1, V.G. Akimkin [1]

[1] *Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia*
[2] *Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia*
[3] *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia*
[4] *National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia*
[5] *Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoye, Russia*

Резюме

Цель: оценить частоту встречаемости Betapolyomavirus hominis у лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, связанных с реактивацией вируса.

Материалы и методы: в проспективное исследование включен 601 пациент 6 групп: реципиенты гемопоэтических стволовых клеток с установленным геморрагическим циститом и без, реципиенты аллогенной почки, ВИЧ-инфицированные, беременные, популяционный контроль. Количественное определение ДНК B. hominis методом ПЦР-РВ проведено при исследовании 1202 образцов цельной венозной крови и мочи. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы STATTECH.

Результаты: распространенность B. hominis среди лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, варьировала от 6,0 % до 89,2 % в зависимости от изучаемой группы. У реципиентов алло-ТГСК установлена самая высокая частота встречаемости вируса при исследовании образцов мочи — 89,2 % при геморрагическом цистите и 26,3 % без него (концентрация ДНК до 9,3x10^{11} МЕ/мл). В остальных группах вирусная нагрузка была ниже (до 1,1×10^{8} МЕ/мл), а частота обнаружения составила: беременные — 14,3 %, лица с положительным ВИЧ-статусом — 10,6 %, реципиенты аллогенной почки — 6,0 %, популяционный контроль — 5,8 %. Шанс обнаружения ДНК вируса в образцах мочи реципиентов алло-ТГСК с геморрагическим циститом в 134,7 раза выше, чем в группе сравнения (p<0,001). ДНК B. hominis в образцах цельной венозной крови обнаружена: у реци-

Abstract

Objective: to evaluate the incidence of Betapolyomavirus hominis in individuals at risk of developing infectious complications associated with virus reactivation.

Materials and methods. The prospective study included 601 patients in 6 groups: hematopoietic stem cell recipients with and without established hemorrhagic cystitis, allogeneic kidney recipients, HIV-infected persons, pregnant women and a control group. Quantification of B.hominis DNA by RT PCR was performed for 1202 samples of whole venous blood and urine. The results were statistically processed using the STATTECH program.

Results. The prevalence of B.hominis among people at risk of developing infectious complications ranged from 6.0 % to 89.2 %, depending on the study group. Allo-HSCT recipients had the highest incidence of the viral DNA presence in urine samples — 89.2 % with hemorrhagic cystitis and 26.3 % without it, at concentrations up to 9.3 10^{11} IU/ml. In the remaining groups, the viral load in urine was lower (up to 1.1 10^{8} IU/ml), and the detection rate was: pregnant women — 14.3 %, HIV-infected persons — 10.6 %, allogeneic kidney recipients — 6.0 %, control group — 5.8 %. The chance of detecting viral DNA in urine samples of allo-HSCT recipients with hemorrhagic cystitis is 134.7 times higher than in the control group (p<0.001). B.hominis DNA was found in whole venous blood samples: 8.4 % and 21.1 % of allo-HSCT recipients with and without hemorrhagic cystitis, respectively (p=0,051), HIV—infected persons — 1.4 %, control group — 0.4 %. Simultaneous detection of viral DNA in blood and urine presented in patients after allo-HSCT, regardless of the presence of hemorrhagic cystitis and HIV—infected persons.

пиентов алло-ТГСК — 8,4% и 21,1% с геморрагическим циститом и без него соответственно (p=0,051), ВИЧ-инфицированных — 1,4%, пациентов контрольной группы — 0,4%. Одновременное обнаружение ДНК вируса в 2 видах биологического материала выявлено у пациентов после алло-ТГСК независимо от наличия геморрагического цистита и в группе ВИЧ-инфицированных лиц.

Заключение: реактивация B. hominis продолжает представлять угрозу здоровью и жизни людей, вызывая разнообразные осложнения у пациентов с ослабленным иммунитетом. Полученные данные по распространенности B. hominis необходимы для изучения заболеваний, ассоциированных с вирусом, и формирования алгоритма обследования пациентов из групп риска развития инфекционных осложнений.

Ключевые слова: *Betapolyomavirus hominis, распространенность, группы риска, алло-ТГСК, трансплантация почки.*

Conclusion. Reactivation of B.hominis continues to pose a threat to human health and life, causing various complications in patients with weakened immune systems. The obtained data on the prevalence of B.hominis are necessary for studying the diseases associated with the virus and generating an algorithm for examining patients at risk of developing infectious complications.

Key words*: Betapolyomavirus hominis, prevalence, risk groups, allo-HSCT, kidney transplantation*

Введение

Betapolyomavirus hominis (BKPyV) — безоболочечный вирус, принадлежащий семейству *Polyomaviridae*. Инфицирование *B. hominis* происходит в раннем детстве, при этом показатели серопревалентности увеличиваются до >90% примерно к 4 годам жизни [1]. После первичного инфицирования *B. hominis* остается в латентном состоянии в клетках эпителия мочевого пузыря и почечной паренхимы, к которым он обладает тропизмом [2]. У пациентов с ослабленным иммунитетом латентный вирус способен реактивироваться, вызывая цитопатические изменения в клетках уротелия, с последующим их лизисом, что способствует выделению вируса. Репликация *B. hominis* отмечается при трансплантации солидных органов, костного мозга, СПИД, беременности, рассеянном склерозе, химиотерапии или биологической терапии [3]. Развитие серьезных осложнений описано при иммунодефицитных состояниях, обусловленных проведением иммуносупрессивной терапии. Инфекция, вызываемая *B. hominis*, часто приводит к нарушению функции почек, в том числе к стенозу мочеточника, геморрагическому циститу и нефропатии [4]. BKPyV-ассоциированная нефропатия является основной причиной дисфункции трансплантата и потери почки у реципиентов почечного трансплантата и обычно возникает в течение первого года после трансплантации [5]. За последние десятилетия число случаев реактивации *B. hominis* у пациентов с трансплантированной почкой увеличилось, что связано с применением более мощных иммуносупрессивных препаратов [6]. Для пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), реактивация *B. hominis* может вызвать геморрагический цистит — опасное для жизни и распространенное осложнение, частота встречаемости которого варьирует от 7 до 70% [7]. В зависимости от времени возникновения различают геморрагический цистит с ранним и поздним началом. Геморрагический цистит с ранним началом обычно возникает в течение нескольких дней после ТГСК, в основном, из-за токсического действия режима кондиционирования и/или профилактики реакции «Трансплантат против хозяина», такого как циклофосфамид; поздним — после первой недели и может быть связан с реактивацией вирусов, включая аденовирус и реактивацию *B. hominis*. Геморрагический цистит приводит к более высокой смертности и длительной госпитализации пациентов, поэтому выявление потенциальных факторов риска развития геморрагического цистита, ассоциированного с *B. hominis* после ТГСК, имеет решающее значение для улучшения прогноза и ранней профилактики.

Знание распространенности *B. hominis* среди лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, важно для ежедневного ведения этих пациентов, разработки профилактических мероприятий и рационального дизайна клинических исследований, тестирующих новые методы лечения. На сегодняшний момент в Российской Федерации данных по распространенности *B. hominis* накоплено недостаточно.

Цель исследования — оценить частоту встречаемости *Betapolyomavirus hominis* у лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, связанных с реактивацией вируса.

Материалы и методы исследования

Проспективное исследование носило многолетний (май 2017 г. — май 2025 г.) комплексный характер. Проведено на базе 3 центров: Центральный научно-исследовательский институт эпидемио-

логии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии и Видновский перинатальный центр. От всех пациентов, принявших участие в исследовании, получено добровольное информированное согласие. Данные пациентов были деперсонифицированы с использованием буквенно-цифровой системы кодирования. В ходе исследования сформировано 6 групп. Группы 1 и 2 составили пациенты после ТГСК: группа 1 — реципиенты с установленным геморрагическим циститом, группа 2 — реципиенты без клинических признаков геморрагического цистита. Наличие геморрагического цистита оценивали в соответствии с критериями, предложенными M.J. Droller et al. (1982) [8]. Группа 3 — реципиенты аллогенной почки, группа 4 — лица с положительным ВИЧ-статусом, группа 5 — беременные, группа 6 — условно-здоровые мужчины и женщины без клинических проявлений инфекционного заболевания (популяционный контроль). Всего исследовано 1202 образца цельной венозной крови и мочи. Основная характеристика обследованных, вид и количество образцов биологического материала представлены в таблице 1.

При работе с биологическим материалом следовали утвержденным Центральным научно-иссле-

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов различных групп и количество образцов исследованного биологического материала

Параметр	Группа					
	1	2	3	4	5	6
	реципиенты с ГЦ после алло-ТГСК	реципиенты без ГЦ после алло-ТГСК	реципиенты аллогенной почки	лица с положительным ВИЧ-статусом	беременные	популяционный контроль
Количество пациентов (n=601), абс.	83	38	50	141	63	226
Гендерная характеристика						
Женщины, абс. (%)	41 (49)	23 (61)	16 (32)	70 (50)	63 (100)	116 (51)
Мужчины, абс. (%)	42 (51)	15 (39)	34 (68)	71 (50)		110 (49)
Возрастная характеристика						
Возраст (min—max), лет	19—66	19—58	21—70	18—65	23—42	19—67
Средний возраст, лет	38	36	44	40	33	39
Медиана возраста, лет	36	37	43	40	33	37
Беременность						
Срок беременности (триместр), %					I — 19,1 II — 31,7 III — 49,2	
Посттрансплантационный период						
Медиана срока после трансплантации, дни [IQR]	50 [40—62]	29 [20—45]	135 [41—363]	—	—	—
ВИЧ-инфекция						
Стадия ВИЧ-инфекции (классификация по В.И. Покровскому), %				2А — 18 3 — 61 4А — 10 4Б — 2 4В — 9		
Медиана количества CD^{4+}-лимфоцитов, клеток/мкл [IQR]				584 [415—800]		
Количество пациентов с количеством CD^{4+}-лимфоцитов <200 клеток/мкл, абс. (%)				11 (7,8)		
Количество пациентов, принимающих АТР, абс. (%)				103 (73,0)		
Лабораторные исследования						
Исследовано образцов цельной венозной крови (n=601), абс.	83	38	50	141	63	226
Исследовано образцов мочи (n=601), абс.	83	38	50	141	63	226

«—» — трансплантация не проводилась; ГЦ — геморрагический цистит; алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; АТР — антиретровирусная терапия, IQR — межквартильный размах.

довательским институтом эпидемиологии методическим рекомендациям «Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики» [9]. Экстракцию ДНК проводили с использованием комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» по ТУ 9398-071-01897593-2008 (РУ № ФСР 2008/03147 от 6 августа 2021 г.) производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии.

Для определения концентрации ДНК *B. hominis* в образцах цельной венозной крови и мочи использовали «Набор реагентов для количественного определения ДНК *Betapolyomavirus hominis* методом ПЦР АмплиСенс® BKPyV-FL» (РУ № РЗН 2025/25082 от 31 марта 2025 г.) производства Центрального научно-исследовательского института эпидмеиологии. Аналитическая чувствительность — 750 (объем экстракции 100 — 200 мкл) и 250 (объем экстракции 1000 мкл) МЕ/мл. Диапазон измерения — $2{,}5\times10^3$ — $2{,}5\times10^7$ МЕ/мл. Аналитическая специфичность — 100%. Постановку и анализ результатов амплификации проводили на приборе «Rotor-Gene Q» («Qiagen GmbH», Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Для обработки полученных данных использовали онлайн-сервис STATTECH (ООО «Статтех», Россия). Оценка статистической значимости различий между группами по качественным признакам проводилась при помощи расчета и оценки критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p<0{,}05$. С целью оценки силы взаимосвязи использовался уточняющий симметрический критерий V Крамера. Для оценки влияния факторов использовали методику, основанную на расчете отношения шансов (ОШ).

Результаты псследования

Распространенность *B. hominis* среди лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, варьировала в широких пределах. Полученные результаты вне зависимости от вида исследованного биологического материала представлены в таблице 2.

Результаты ПЦР-исследования всех образцов биологического материала представлены в таблице 3.

ДНК *B.hominis* в образцах цельной венозной крови обнаружена у пациентов 4 групп: 7/83 реципиен-

Таблица 2

Распространенность *Betapolyomavirus hominis* среди лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений

Группа		Частота обнаружения, %	95% ДИ
1	Реципиенты с геморрагическим циститом после алло-ТГСК	89,2	80,7 — 94,2
2	Реципиенты без геморрагического цистита после алло-ТГСК	36,8	23,4 — 52,7
3	Реципиенты аллогенной почки	6,0	2,1 — 16,2
4	Лица с положительным ВИЧ-статусом	11,4	7,1 — 17,6
5	Беременные	14,3	7,7 — 25,0

алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Таблица 3

Частота выявления ДНК *Betapolyomavirus hominis* в различных образцах биологического материала пациентов разных групп

Группа	Биологический материал				
		цельная венозная кровь		моча	
		частота обнаружения, %	95% ДИ	частота обнаружения, %	95% ДИ
1	Реципиенты с геморрагическим циститом после алло-ТГСК	8,4	4,2 — 16,4	89,2	80,7 — 94,2
2	Реципиенты без геморрагического цистита после алло-ТГСК	21,1	11,1 — 36,4	26,3	15,0 — 42,0
3	Реципиенты аллогенной почки	0	0	6,0	2,1 — 16,2
4	Лица с положительным ВИЧ-статусом	1,4	0,4 — 5,0	10,6	6,6 — 16,8
5	Беременные	0	0	14,3	7,7 — 25,0
6	Популяционный контроль	0,4	0,08 — 2,5	5,8	3,4 — 9,6

алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; «—» — ДНК *B. hominis* не обнаружена.

тов с геморрагическим циститом после алло-ТГСК (группа 1) в концентрации ДНК от $1{,}0\times10^3$ до $4{,}0\times10^4$ МЕ/мл (М = $7{,}8\times10^3$ МЕ/мл, Me = $2{,}0\times10^3$ МЕ/мл); 8/38 реципиентов без геморрагического цистита после алло-ТГСК (группа 2) в концентрации ДНК от $1{,}3\times10^3$ до $9{,}3\times10^3$ МЕ (М = $5{,}2\times10^3$ МЕ/мл, Me = $4{,}4\times10^3$ МЕ/мл); 2/141 лиц с положительным ВИЧ-статусом (группа 4) в концентрации $2{,}0\times10^3$ и $1{,}5\times10^3$ МЕ/мл; 1/226 человека в группе сравнения (группа 6) в концентрации $2{,}3\times10^3$ МЕ/мл. Частота обнаружения ДНК *B. hominis* в группе 1 и 2 не имеет статистически значимых различий (p = 0,051). В группе 4 оба ВИЧ-инфицированных пациента на момент обследования находились на АРТ, уровень CD^{4+}-лимфоцитов: 69 и 815 клеток/мкл, уровень РНК ВИЧ 611 и <50 копий/мл, стадия ВИЧ 4А и 3 соответственно.

В образцах мочи ДНК *B.hominis* выявлена у пациентов всех исследуемых групп: у 74/83 реципиентов с геморрагическим циститом после алло-ТГСК (группа 1) в концентрации ДНК от $9{,}5\times10^3$ до $9{,}3\times10^{11}$ МЕ/мл (М = $2{,}0\times10^{10}$ МЕ/мл, Me = $2{,}2\times10^9$ МЕ/мл); у 10/38 реципиентов без геморрагического цистита после алло-ТГСК (группа 2) в концентрации ДНК от $1{,}8\times10^3$ до $1{,}8\times10^{11}$ МЕ/мл (М = $2{,}2\times10^{10}$ МЕ/мл, Me = $2{,}9\times10^8$ МЕ/мл); у 3/50 реципиентов аллогенной почки (группа 3) в концентрации $1{,}0\times10^3$; $1{,}4\times10^5$ и $5{,}8\times10^5$ МЕ/мл; у 15/141 лиц с положительным ВИЧ-статусом (группа 4) в концентрации ДНК от $1{,}0\times10^3$ до $4{,}7\times10^7$ МЕ/мл (М = $3{,}8\times10^6$ МЕ/мл, Me = $1{,}3\times10^4$ МЕ/мл); у 9/63 обследованных в группе беременных женщин (группа 5) в концентрации ДНК от $5{,}0\times10^3$ до $1{,}1\times10^8$ МЕ/мл (М = $1{,}4\times10^7$ МЕ/мл, Me = $3{,}6\times10^5$ МЕ/мл); у 13/226 обследованных в группе сравнения (группа 6) в концентрации ДНК от $2{,}0\times10^3$ до $6{,}9\times10^4$ МЕ/мл (М = $1{,}7\times10^4$ МЕ/мл, Me = $8{,}0\times10^3$ МЕ/мл). Различия между 1 и 2 группой статистически значимо достоверны (p<0,001). В 5 группе частота обнаружения ДНК *B.hominis* составила: I триместр — 1/12 (8,3%, 95% ДИ: 1,5—35,4%) в концентрации $1{,}2\times10^4$ МЕ/мл, II триместр — 2/20 (10,0%, 95% ДИ: 2,8—30,1%) в концентрации $6{,}3\times10^4$ и $1{,}1\times10^6$ МЕ/мл, III триместр — 6/31 (19,4%, 95% ДИ: 9,2—36,3%) в концентрации от $5{,}0\times10^3$ до $1{,}1\times10^8$ МЕ/мл (М = $1{,}6\times10^7$ МЕ/мл, Me = $7{,}3\times10^5$ МЕ/мл) и не имела статистически значимых различий в зависимости от срока беременности.

В ходе исследования биологического материала одновременное обнаружение у 1 пациента ДНК *B.hominis* в цельной венозной крови и моче определено только для 3 групп: у 7 реципиентов с геморрагическим циститом после алло-ТГСК (группа 1), у 4 реципиентов без геморрагического цистита после алло-ТГСК (группа 2) и у 1 пациента с положительным ВИЧ-статусом (группа 4).

Сопоставление частот обнаружения *B. hominis* в образцах мочи в зависимости от наличия у пациентов факторов риска представлено в таблице 4.

Обсуждение

B. hominis повсеместно распространен в популяции. Инфекция, ассоциированная с вирусом, в большинстве случаев протекает бессимптомно у иммунокомпетентных пациентов. Снижение иммунитета приводит к значительному росту заболеваемости с серьезными последствиями, от функциональной потери трансплантата у пациентов с трансплантированной почкой до смертельных исходов у пациентов с ТГСК. Частота выявления заболеваний, связанных с *B. hominis*, увеличивается с 1990-х гг., что совпадает с появлением новых

Таблица 4

Сравнение частоты обнаружения ДНК *B. hominis* в образцах мочи в зависимости от факторов риска

Фактор риска		Обнаружение ДНК *B. hominis* в образцах мочи, абс. (%)	*p*	ОШ; 95% ДИ
Геморрагический цистит после алло-ТГСК	Наличие (n = 83)	74 (89,2)	<0,001	134,7; 55,3—328,1
	Отсутствие (n = 226)	13 (5,8)		
Алло-ТГСК	Наличие (n = 38)	10 (26,3)	<0,001	5,9; 2,3—14,6
	Отсутствие (n = 226)	13 (5,8)		
Трансплантация аллогенной почки	Наличие (n = 50)	3 (6,0)	0,946	1,0; 0,3—3,8
	Отсутствие (n = 226)	13 (5,8)		
ВИЧ-статус	Наличие (n = 141)	15 (10,6)	0,087	2,0; 0,9—4,2
	Отсутствие (n = 226)	13 (5,8)		
Беременность	Наличие (n = 63)	9 (14,3)	0,018	3,7; 1,2—11,6
	Отсутствие (n = 116)*	5 (4,3)		

алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; * — при расчете показателя из группы популяционного контроля были исключены мужчины.

методов лечения в области гематологии и онкологии [2]. Нами получены данные количественного определения ДНК *B. hominis* в образцах цельной венозной крови и мочи в группах, сформированных по принципу наличия риска реактивации вируса у пациентов.

Частота обнаружения ДНК *B. hominis* в образцах мочи среди населения в целом и доноров почки варьирует от 1 до 45% [10]. В нашем исследовании в группе популяционного контроля вирурия выявлена в 5,8% случаев — реже, чем в остальных группах и с меньшей концентрацией ДНК вируса. У пациентов с ослабленным иммунитетом, например, во время беременности, у пациентов с ВИЧ/СПИД, после трансплантации солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток частота определения вирурии *B. hominis* увеличивается до 30—60%, примерно у половины пациентов может развиться устойчивая вирурия, характеризующаяся высокой концентрацией >7 lg копий/мл [1]. ДНК *B. hominis* в образцах мочи беременных обнаруживалась статистически значимо чаще (14,3%), чем среди женщин в группе популяционного контроля (p=0,018), и не имела статистически значимых различий в зависимости от срока беременности. На сегодняшний день сведений о негативном влиянии реактивации вируса на течение беременности в научной литературе не описано, относительно вертикальной передачи *B. hominis* представлено ограниченное количество исследований и получена противоречивая информация [11, 12]. Результаты, описанные в нашем изыскании, согласуются с ранее опубликованными данными. В исследовании E. Csoma et al. (2012) распространенность *B. hominis* при тестировании образцов мочи беременных (13%) была достоверно выше (p=0,039), чем небеременных (4%) [13]. По результатам мета-анализа W. Cheungpasitporn et al. (2018), распространенность вирурии *B. hominis* среди беременных составила 18,9%, с 6-кратным повышением риска ее развития по сравнению с небеременными [14]. По нашим данным, шанс обнаружения ДНК *B. hominis* в образцах мочи у беременных в 3,7 раза выше, чем среди женщин в группе сравнения. В образцах цельной венозной крови беременных женщин методом ПЦР ДНК вируса не обнаружена.

Известно, что заболевания, ассоциированные с *B. hominis*, встречаются практически исключительно у людей с ослабленным иммунитетом, но для проявления его патогенного воздействия требуются дополнительные факторы, специфичные для каждого пациента и конкретной клинической ситуации [1]. После ТГСК или трансплантации почки, в отличие от других групп с ослабленным иммунитетом, *B. hominis* может привести к симптоматической инфекции. К распространенным осложнениям после алло-ТГСК относится геморрагический цистит. Его проявления варьируют от микроскопической гематурии без симптомов со стороны мочевыделительной системы до обширного и продолжительного макроскопического кровотечения, требующего инвазивных вмешательств, которые часто приводят к увеличению продолжительности госпитализации и значительному ухудшению качества жизни [15]. Рост количества проведенных алло-ТГСК является результатом увеличения доступности альтернативных доноров, особенно гаплоидентичных [16]. По нашим данным, среди пациентов, перенесших алло-ТГСК, установлена самая высокая частота встречаемости ДНК вируса в образцах мочи (89,2 и 26,3% в группе с геморрагическим циститом и без соответственно), характеризующаяся высоким уровнем концентрации ДНК (от $1{,}8\times10^3$ до $9{,}3\times10^{11}$ МЕ/мл). Различия между группами 1 и 2 были статистически значимо достоверны (p<0,001). В соответствии с полученными данными, шанс обнаружения ДНК *B. hominis* в образцах мочи у реципиентов с геморрагическим циститом после алло-ТГСК в 134,7 раза выше, чем в группе сравнения (95% ДИ: 55,3—328,1%). Связь между описанными выше признаками очень сильная (V=0,822). Репликация *B. hominis* на данный момент является единственным достоверным маркером развития отдаленных последствий, поэтому ведение пациентов основано на мониторинге концентрации вирусной ДНК. В исследовании H. Sökmen et al. (2023) обнаружено, что вирусная нагрузка в моче составляла 10^{7-9} копий/мл в течение 2 недель до развития геморрагического цистита и была идентифицирована как прогностический показатель [17]. По мнению E. Kaphan et al. (2021), ПЦР-тест, направленный на определение ДНК *B. hominis*, может быть использован для подтверждения диагноза геморрагического цистита, вызванного данным инфекционным агентом, но не для прогнозирования его возникновения [18].

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, частота обнаружения ДНК *B. hominis* в образцах крови реципиентов с геморрагическим циститом и без него не имела статистически значимых различий (p=0,051). Уровень вирусной нагрузки в исследуемых группах также не показал существенных отличий ($M=7{,}8\times10^3$ МЕ/мл, $Me=2{,}0\times10^3$ МЕ/мл для группы реципиентов с установленным геморрагическим циститом и $M=5{,}2\times10^3$ МЕ/мл, $Me=4{,}4\times10^3$ МЕ/мл — без геморрагического цистита). По результатам Y. Umezawa et al. (2024) частота развития геморрагического цистита, вызванного *B. hominis*, была значительно выше у пациентов с виремией по сравнению с пациентами без нее (14,2% против 2,5% соответственно; p<0,05), а максимальная концентрация вируса в крови была значительно

выше у пациентов с геморрагическим циститом по сравнению с пациентами без него (4 304±1 956 против 42 400±17 593 копий/мг ДНК; p<0,05) [19]. В представленном H. Imlay et al. (2020) исследовании показано, что у реципиентов ТГСК высокая концентрация ДНК *B. hominis* в плазме крови в начале геморрагического цистита была значительно связана с более длительным течением гематурии и клинических симптомов, но не с начальной концентрацией *B. hominis* в моче [20]. Однако ряд авторов считают, что использование виремии *B. hominis* в качестве инструмента скрининга для прогнозирования начала или тяжести геморрагического цистита остается спорным [2, 21]. Одновременное обнаружение ДНК *B. hominis* в обоих видах исследованного биологического материала установлено у пациентов 2 групп, перенесших ТГСК, независимо от наличия геморрагического цистита, и в группе ВИЧ-инфицированных лиц.

Реактивация вируса у реципиентов почки может приводить к нефропатии, ассоциированной с *B. hominis*, напрямую и косвенно вызывая преждевременное отторжение почечного трансплантата [22]. ПЦР-РВ, используемая для обнаружения *B. hominis* в плазме венозной крови, является высокочувствительным методом для выявления пациентов, подверженных повышенному риску BKPyV-нефропатии, а отрицательный результат при исследовании образцов мочи имеет ~100% отрицательную прогностическую ценность [23]. В группе реципиентов аллогенной почки ДНК *B. hominis* в образцах цельной венозной крови нами не выявлена, а частота обнаружения вируса в образцах мочи практически не отличалась от таковой в группе популяционного контроля (6,0 и 5,8% соответственно, p=0,946), однако отмечен более высокий уровень концентрации ДНК (до $5{,}8\times10^5$ МЕ/мл). Следует учесть, что взятие образцов биологического материала (мочи) на поздних сроках посттрансплантационного периода может существенно влиять на получаемые результаты, приводя к смещению данных. В нашей выборке пациентов средний срок с момента трансплантации составил 422 дня (Me=135; минимальное количество дней после трансплантации составило 4, максимальное — 5625 дней), что, на наш взгляд, явилось ограничением проведенного исследования. Текущие клинические руководства различаются в своих рекомендациях относительно продолжительности скрининга *B. hominis* после трансплантации [23, 24]. Тем не менее, на сегодняшний день имеются данные об отдельных случаях, происходящих более чем через год после трансплантации, что подтверждает необходимость проведения исследований на более поздних сроках [5]. В обзоре W. Krajewski et al. (2020) указывают, что большинство случаев BKPyV-ассоциированной нефропатии возникают в течение первых 12 месяцев после трансплантации, однако 25% случаев могут быть диагностированы в течение длительного времени после трансплантации [3]. Для определения потенциальных групп пациентов, для которых может быть целесообразна более длительная продолжительность скрининга, необходимы дополнительные данные о BKPyV-нефропатии. На сегодняшний день не одобрено ни одного специфического противовирусного препарата, эффективного против *B. hominis*, и единственно принятой тактикой лечения является снижение иммуносупрессии, способствующее элиминации вируса за счет восстановления специфического клеточного иммунитета. Однако это может привести к отторжению аллотрансплантата как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [25].

ВИЧ-инфицированные пациенты представляют группу повышенного внимания, что связано с выраженным снижением иммунитета и негативного влияния вируса. На сегодняшний день доказано, что инфицирование ВИЧ является основной причиной развития вторичных заболеваний, в том числе и прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), ассоциированной с *Betapolyomavirus secuhominis* (JCPyV) [26]. По мнению авторов, учитывая сходство между вирусами *B. hominis* и *B. secuhominis*, можно предположить, что у некоторых пациентов с ослабленным иммунитетом вирус *B. hominis* способен приобретать нейротропные свойства [27]. По литературным данным, *B. hominis* был обнаружен в спинномозговой жидкости и ткани головного мозга пациентов с энцефалитом, менингитом, менингоэнцефалитом, ретинитом и даже ПМЛ [28, 29]. По мнению C.Y. Chiu et al. (2023) роль ПМЛ, вызванной *B. hominis*, у пациентов с ослабленным иммунитетом может быть недооценена [30]. Тем не менее, K. Kusejko et al. (2024), анализируя распространенность *B. hominis* у людей с различным ВИЧ-статусом, обнаружили, что частота встречаемости вируса была выше в контрольной группе ВИЧ-отрицательных пациентов (12,5%), по сравнению с ВИЧ-положительными, причины этого различия в полной мере неясны [31].

В нашем исследовании у лиц с положительным ВИЧ-статусом в образцах цельной венозной крови ДНК *B. hominis* выявлена у 2/141 (1,4%) обследованных, статистически значимых различий с группой популяционного контроля не обнаружено (p=0,313). У 1 из пациентов ДНК *B. hominis* обнаружено в обоих видах биологического материала.

Частота встречаемости *B. hominis* при исследовании образцов мочи ВИЧ-инфицированных не имела статистически значимого различия с группой популяционного контроля (p=0,087). Также нами не обнаружено связи уровня вирусной на-

грузки со степенью иммуносупрессии, как в исследовании S. Jagannath et al. (2018), согласно данным которого, частота обнаружения ДНК *B. hominis* в образцах мочи ВИЧ-1-положительных (25,6%) превосходила таковую у ВИЧ-отрицательных (10,7%), отрицательно коррелировала со степенью иммуносупрессии и положительно — со стадией ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ, 2010) [32]. В исследовании C. Hu et al. (2018) вирурия *B. hominis* была обнаружена у 64,2% (88/137) ВИЧ-1-инфицированных пациентов и чаще выявлялась у пациентов с количеством CD^{4+}-лимфоцитов <200 клеток/мм^3 (72,7%), чем у пациентов с количеством CD^{4+}-лимфоцитов ≥200 клеток/мм^3 (58,5%) [33]. Стоит отметить, что на момент лабораторного исследования 73,0% ВИЧ-инфицированных пациентов принимали антиретровирусную терапию, а медиана количества CD^{4+}-лимфоцитов составила 584 клеток/мкл, что, по нашему мнению, повлияло на полученные результаты в исследовании. Изучение влияния препаратов, оказывающих нефротоксическое действие, входящих в схему АРТ, не проводилось.

Заключение

Таким образом, реактивация *B. hominis* продолжает представлять угрозу здоровью и жизни людей с ослабленным иммунитетом. Разнообразие осложнений, вызванных реактивацией вируса, указывает на многофакторный патогенез полиомавирусной инфекции и необходимость проведения комплексного исследования. Установлено, что распространенность *B. hominis* варьировала в широких пределах (6,0—89,2%) у лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, связанных с реактивацией вируса в сравнении с контрольной группой (6,2%). Самая высокая частота встречаемости вируса при исследовании образцов мочи выявлена у реципиентов алло-ТГСК при установленном геморрагическом цистите — 89,2% и 26,3% без него (p<0,001), достигая концентрации ДНК $9{,}3\times10^{11}$ МЕ/мл. Шанс обнаружения ДНК *B. hominis* в образцах мочи реципиентов алло-ТГСК в 134,7 и 5,9 раз выше (с геморрагическим циститом и без него соответственно), чем в группе сравнения (p<0,001). В остальных группах частота обнаружения в порядке убывания составила: беременные — 14,3%, лица с положительным ВИЧ-статусом — 10,6%, реципиенты аллогенной почки — 6,0%, популяционный контроль — 5,8%, при этом уровень вирусной нагрузки был ниже (до $1{,}1\times10^8$ МЕ/мл). ДНК *B. hominis* в образцах цельной венозной крови обнаружена: у реципиентов алло-ТГСК — 8,4 и 21,1% с установленным геморрагическим циститом и без него соответственно (p=0,051), ВИЧ-инфицированных — 1,4%. Одновременное обнаружение ДНК вируса в крови и моче выявлено у реципиентов алло-ТГСК, независимо от наличия геморрагического цистита и в группе ВИЧ-инфицированных лиц. Полученные данные по частоте выявления *B. hominis* и уровню вирусной нагрузки необходимы для изучения заболеваний, ассоциированных с вирусом, и формирования алгоритма обследования пациентов из групп риска развития инфекционных осложнений.

Литература

1. Hirsch H. H., Randhawa P. S., AST Infectious Diseases Community of Practice BK polyomavirus in solid organ transplantation—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019; 33(9): e13528.
2. Saade A., Styczynski J., Cesaro S. BK virus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation: an update on pathogenesis, immune responses, diagnosis and treatments. *Journal of Infection*. 2020; 81(3): 372-382.
3. Krajewski W., Kamińska D., Poterek A., Małkiewicz B., Kłak J., Zdrojowy R., Janczak D. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Central European Journal of Urology*. 2020; 73(1): 94-103.
4. Alcendor D. J. BK polyomavirus virus glomerular tropism: implications for virus reactivation from latency and amplification during immunosuppression. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(9): 1477.
5. Imlay H., Whitaker K., Fisher C. E., Limaye A. P. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2018; 20(4): e12928.
6. Popik W., Khatua A. K., Fabre N. F., Hildreth J. E., Alcendor D. J. BK virus replication in the glomerular vascular unit: implications for BK virus associated nephropathy. *Viruses*. 2019; 11(7): 583.
7. Zhou X., Zhang S., Fan J., Zhu X., Hu S. Risk factors for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Transplantation.* 2023; 37(11): e15121.
8. Droller M. J., Saral R., Santos G. Prevention of cyclophosphamideinduced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 1982; 20(3): 256-258.
9. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики / Э.А. Домонова, М.Г. Творогова, А.Т. Подколзин [и др]. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, 2021. — 112 с. — ISBN 978-5-6045286-6-2.
10. Grellier J., Hirsch H. H., Mengelle C., Esposito L., Hebral A. L., Bellière J. et al. Impact of donor BK polyomavirus replication on recipient infections in living donor transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2018; 20(4): e12917.
11. Shokoofeh M., Malekshahi S.S., Soltanghoraee H. The molecular footprints of BK virus in the product of conception over the second and third gestational trimesters. *BMC Research Notes*. 2023; 16(1): 367.
12. Mazzoni E., Pellegrinelli E., Mazziotta C., Lanzillotti C., Rotondo J. C., Bononi I. et al. Mother-to-child transmission of oncogenic polyomaviruses BKPyV, JCPyV and SV40. *Journal of Infection*. 2020; 80(5): 563-570.
13. Csoma E., Sápy T., Mészáros B., Gergely L. Novel human polyomaviruses in pregnancy: higher prevalence of BKPyV, but no WUPyV, KIPyV and HPyV9. *Journal of clinical virology*. 2012; 55(3): 262-265.
14. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Craici I. M., Sharma K., Chesdachai S., Khoury N. J., Ettore A. S. Reactiva-

tion of BK polyomavirus during pregnancy, vertical transmission, and clinical significance: A meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2018; 102: 56-62.

15. Dequirez P. L., Magro L., Alsuliman T., Ceballos P., Desbrosses Y., Yakoub-Agha I., Guillaume T. La cystite hémorragique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: prophylaxie, diagnostic, et traitement. Recommandations de la SFGM-TC. *Bulletin du Cancer*. 2023; 110(2): S48-S55.

16. Zhang X. H., Chen J., Han M. Z., Huang H., Jiang E. L., Jiang M. et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update. *Journal of hematology & oncology*. 2021; 14: 1-20.

17. Sökmen H., Öztürk G., Çimentepe M., Özen S., Alantake H. A. W., Bayram İ., Yarkın F. BK virus infections and hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *New Microbiol*. 2023; 46: 141-145.

18. Kaphan E., Germi R., Bailly S., Bulabois C. E., Carré M., Cahn J. Y., Thiebaut-Bertrand A. Risk factors of BK viral hemorrhagic cystitis in allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease.* 2021; 23(5): e13601.

19. Umezawa Y., Yoshifuji K., Tanaka K., Nogami A., Nagano K., Tsuji A. et al. Impact of BK polyomavirus viremia on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology.* 2024; 103(5): 1737-1744.

20. Imlay H., Xie H., Leisenring W. M., Duke E. R., Kimball L. E., Huang M. L. et al. Presentation of BK polyomavirus—associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood advances.* 2020; 4(4): 617-628.

21. Ghosh A., Tan T. T., Linn Y. C., Gopalakrishnan S., Goh Y. T., Hwang W. et al. What we learned from plasma BK-virus monitoring in allogeneic hematopoietic transplant recipients. *Transplantation*. 2016; 100(4): e17-e18.

22. Kotton C. N., Kamar N., Wojciechowski D., Eder M., Hopfer H., Randhawa P. et al. The second international consensus guidelines on the management of BK polyomavirus in kidney transplantation. *Transplantation.* 2024; 108(9): 1834-1866.

23. Eckardt K. U., Kasiske B. L., Zeier M. G. Special issue: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2009; 9: S1-S155.

24. Hirsch H. H., Randhawa P., AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation.* 2013; 13: 179-188.

25. Al-Talib M., Welberry-Smith M., Macdonald A., Griffin S. BK Polyomavirus-associated nephropathy—diagnostic and treatment standard. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2025; 40(4): 651-661.

26. Самотолкина, Е.А. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности клинической картины и диагностики (обзор литературы) / Е.А. Самотолкина, А.В. Покровская, С.В. Матосова, Э.А. Домонова // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, №. 3. — С. 5—12.

27. O'Kelly B., Keane A., Devitt E., Lockhart A., O'Rourke D., Lyons F. BK polyomavirus associated progressive multifocal leukoencephalopathy in a person living with HIV. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*. 2021; 15: 100263.

28. Antoniolli L., Borges R., Goldani L. Z. BK virus encephalitis in HIV-Infected patients: case report and review. *Case Reports in Medicine*. 2017; 2017(1): 4307468.

29. da Silva R. L. Polyoma BK virus: an emerging opportunistic infectious agent of the human central nervous system. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2011; 15(3): 276-284.

30. Chiu C. Y., Amenta E., Chavez V., Fukuta Y., Hasbun R. Undetectable JC virus CSF PCR in patients with JC virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of NeuroVirology*. 2023; 29(1): 94-99.

31. Kusejko K., Kouyos R. D., Bernasconi E., Boggian K., Braun D. L., Calmy A. et al. Infectious disease events in people with HIV receiving kidney transplantation: Analysis of the Swiss HIV Cohort Study and the Swiss Transplant Cohort Study. *BMC infectious diseases*. 2024; 24(1): 1143.

32. Jagannath S., Sachithanandham J., Ramalingam V. V., Demosthenes J. P., Abraham A. M., Zachariah A. et al. BK virus characterisation among HIV-1-Infected individuals and its association with immunosuppression. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2018; 36(2): 172-177.

33. Hu C., Huang Y., Su J., Wang M., Zhou Q., Zhu B. The prevalence and isolated subtypes of BK polyomavirus reactivation among patients infected with human immunodeficiency virus-1 in southeastern China. *Archives of Virology*. 2018; 163: 1463-1468.

References

1. Hirsch H. H., Randhawa P. S., AST Infectious Diseases Community of Practice BK polyomavirus in solid organ transplantation—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019; 33(9): e13528.

2. Saade A., Styczynski J., Cesaro S. BK virus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation: an update on pathogenesis, immune responses, diagnosis and treatments. *Journal of Infection*. 2020; 81(3): 372-382.

3. Krajewski W., Kamińska D., Poterek A., Małkiewicz B., Kłak J., Zdrojowy R., Janczak D. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Central European Journal of Urology*. 2020; 73(1): 94-103.

4. Alcendor D. J. BK polyomavirus virus glomerular tropism: implications for virus reactivation from latency and amplification during immunosuppression. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(9): 1477.

5. Imlay H., Whitaker K., Fisher C. E., Limaye A. P. Clinical characteristics and outcomes of late-onset BK virus nephropathy in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2018; 20(4): e12928.

6. Popik W., Khatua A. K., Fabre N. F., Hildreth J. E., Alcendor D. J. BK virus replication in the glomerular vascular unit: implications for BK virus associated nephropathy. *Viruses*. 2019; 11(7): 583.

7. Zhou X., Zhang S., Fan J., Zhu X., Hu S. Risk factors for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Transplantation.* 2023; 37(11): e15121.

8. Droller M. J., Saral R., Santos G. Prevention of cyclophosphamideinduced hemorrhagic cystitis. *Urology*. 1982; 20(3): 256-258.

9. Vzjatie, transportirovka, hranenie biologicheskogo materiala dlja PCR-diagnostiki / Domonova Je. A., Tvorogova M. G., Podkolzin A. T. [i dr]. — M.: FBUN CNII Jepidemiologii, 2021. — 112 s. — ISBN 978-5-6045286-6-2. (In Rus)

10. Grellier J., Hirsch H. H., Mengelle C., Esposito L., Hebral A. L., Bellière J. et al. Impact of donor BK polyomavirus replication on recipient infections in living donor transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2018; 20(4): e12917.

11. Shokoofeh M., Malekshahi S.S., Soltanghoraee H. The molecular footprints of BK virus in the product of conception over the second and third gestational trimesters. *BMC Research Notes*. 2023; 16(1): 367.

12. Mazzoni E., Pellegrinelli E., Mazziotta C., Lanzillotti C., Rotondo J. C., Bononi I. et al. Mother-to-child transmission of oncogenic polyomaviruses BKPyV, JCPyV and SV40. *Journal of Infection*. 2020; 80(5): 563-570.

13. Csoma E., Sápy T., Mészáros B., Gergely L. Novel human polyomaviruses in pregnancy: higher prevalence of BKPyV, but no WUPyV, KIPyV and HPyV9. *Journal of clinical virology.* 2012; 55(3): 262-265.

14. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Craici I. M., Sharma K., Chesdachai S., Khoury N. J., Ettore A. S. Reactivation of BK polyomavirus during pregnancy, vertical transmission, and clinical significance: A meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2018; 102: 56-62.

15. Dequirez P. L., Magro L., Alsuliman T., Ceballos P., Desbrosses Y., Yakoub-Agha I., Guillaume T. La cystite hémorragique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: prophylaxie, diagnostic, et traitement. Recommandations de la SFGM-TC. *Bulletin du Cancer*. 2023; 110(2): S48-S55.

16. Zhang X. H., Chen J., Han M. Z., Huang H., Jiang E. L., Jiang M. et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update. *Journal of hematology & oncology*. 2021; 14: 1-20.

17. Sökmen H., Öztürk G., Çimentepe M., Özen S., Alantake H. A. W., Bayram İ., Yarkın F. BK virus infections and hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *New Microbiol*. 2023; 46: 141-145.

18. Kaphan E., Germi R., Bailly S., Bulabois C. E., Carré M., Cahn J. Y., Thiebaut-Bertrand A. Risk factors of BK viral hemorrhagic cystitis in allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease.* 2021; 23(5): e13601.

19. Umezawa Y., Yoshifuji K., Tanaka K., Nogami A., Nagano K., Tsuji A. et al. Impact of BK polyomavirus viremia on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology.* 2024; 103(5): 1737-1744.

20. Imlay H., Xie H., Leisenring W. M., Duke E. R., Kimball L. E., Huang M. L. et al. Presentation of BK polyomavirus—associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood advances.* 2020; 4(4): 617-628.

21. Ghosh A., Tan T. T., Linn Y. C., Gopalakrishnan S., Goh Y. T., Hwang W. et al. What we learned from plasma BK-virus monitoring in allogeneic hematopoietic transplant recipients. *Transplantation*. 2016; 100(4): e17-e18.

22. Kotton C. N., Kamar N., Wojciechowski D., Eder M., Hopfer H., Randhawa P. et al. The second international consensus guidelines on the management of BK polyomavirus in kidney transplantation. *Transplantation.* 2024; 108(9): 1834-1866.

23. Eckardt K. U., Kasiske B. L., Zeier M. G. Special issue: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009; 9: S1-S155.

24. Hirsch H. H., Randhawa P., AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *American journal of transplantation.* 2013; 13: 179-188.

25. Al-Talib M., Welberry-Smith M., Macdonald A., Griffin S. BK Polyomavirus-associated nephropathy—diagnostic and treatment standard. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2025; 40(4): 651-661.

26. Samotolkina E. A., Pokrovskaja A. V., Matosova S. V., Domonova Je. A. Progressirujushhaja mnogoochagovaja lejkojencefalopatija u VICh-inficirovannyh pacientov: osobennosti klinicheskoj kartiny i diagnostiki (obzor literatury). *Zhurnal infektologii*. 2019; 11(3): 5-12. (In Rus)

27. O'Kelly B., Keane A., Devitt E., Lockhart A., O'Rourke D., Lyons F. BK polyomavirus associated progressive multifocal leukoencephalopathy in a person living with HIV. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*. 2021; 15: 100263.

28. Antoniolli L., Borges R., Goldani L. Z. BK virus encephalitis in HIV-Infected patients: case report and review. *Case Reports in Medicine*. 2017; 2017(1): 4307468.

29. da Silva R. L. Polyoma BK virus: an emerging opportunistic infectious agent of the human central nervous system. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2011; 15(3): 276-284.

30. Chiu C. Y., Amenta E., Chavez V., Fukuta Y., Hasbun R. Undetectable JC virus CSF PCR in patients with JC virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of NeuroVirology*. 2023; 29(1): 94-99.

31. Kusejko K., Kouyos R. D., Bernasconi E., Boggian K., Braun D. L., Calmy A. et al. Infectious disease events in people with HIV receiving kidney transplantation: Analysis of the Swiss HIV Cohort Study and the Swiss Transplant Cohort Study. *BMC infectious diseases*. 2024; 24(1): 1143.

32. Jagannath S., Sachithanandham J., Ramalingam V. V., Demosthenes J. P., Abraham A. M., Zachariah A. et al. BK virus characterisation among HIV-1-Infected individuals and its association with immunosuppression. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2018; 36(2): 172-177.

33. Hu C., Huang Y., Su J., Wang M., Zhou Q., Zhu B. The prevalence and isolated subtypes of BK polyomavirus reactivation among patients infected with human immunodeficiency virus-1 in southeastern China. *Archives of Virology*. 2018; 163: 1463-1468.

Авторский коллектив:

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

Домонова Эльвира Алексеевна — заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии оппортунистических инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.; тел.: 8(495)974-96-46, e-mail: elvira.domonova@pcr.ms

Сильвейстрова Ольга Юрьевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии оппортунистических инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: 8(495)974-96-46, e-mail: olga.silveystrova@pcr.ms

Попова Анна Анатольевна — старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, доцент кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел.: 8(495) 974-96-46, 8(495) 680-05-99, e-mail: popova@cmd.su

Голиусова Марина Дмитриевна — врач-инфекционист группы клинико-диспансерного наблюдения клинико-диагностического отделения по профилактике и борьбе со СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: 8(495)974-96-46, e-mail: goliusova@cmd.su

Покровская Анастасия Вадимовна — старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, д.м.н.; тел.: 8(495) 974-96-46, 8(499) 936-87-87, e-mail: pokrovskaya@cmd.su

Дроков Михаил Юрьевич — врач-гематолог, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга Национального медицинского исследовательского центра гематологии, к.м.н., тел.: 8(495)612-45-51, e-mail: mdrokov@gmail.com

Сайдуллаева Инара Санджаровна — врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Национального медицинского исследовательского центра гематологии; тел.: 8(495)612-45-51, e-mail: say-inara@mail.ru

Пурло Наталья Владимировна — врач-нефролог группы диализа с дневным стационаром отдела реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского исследовательского центра гематологии; тел.: 8(495)612-45-51, e-mail: n_purlo@mail.ru

Новиков Максим Юрьевич — врач-неонатолог, заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Видновского перинатального центра, к.м.н.; тел.: 8(495)204-23-67, e-mail: nmaxim34@gmail.com

Плоскирева Антонина Александровна — заместитель директора по клинической работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)974-96-46, e-mail: a.ploskireva@cmd.su

Акимкин Василий Геннадьевич — директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(495)974-96-46, e-mail: portal@cmd.su

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-124-131

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

А.В. Любимова[1], Ю.А. Гайст[1], М.А. Кожемякина[2], Д.В. Азаров[1]

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

[2]Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

Modern manifestations of the epidemic process of measles infection in St. Petersburg and the Leningrad region

A.V. Lyubimova[1], Yu.A. Gaist[1], M.A. Kozhemyakina[2], D.V. Azarov[1]

[1]North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

[2]Center of Hygiene and Epidemiology in the Saint-Petersburg and the Leningrad Region, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявить особенности эпидемического процесса кори в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в период подъема заболеваемости.

Материалы и методы: ретроспективный эпидемиологический анализ по данным базы учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области за период с 1 января 2023 г. по 1 августа 2024 г.

Результаты: всего было зарегистрировано 1044 подтвержденных случая кори, инцидентность составила 13,36 (95 % ДИ 11,71—15,89) на 100 тыс. населения (13,31 в Санкт-Петербурге и 13,41 в Ленинградской области). Заболеваемость детей была выше, чем у взрослых в 6,95 раза (p<<0,01): в Ленинградской области 8,57 раза и в Санкт-Петербурге — в 6,84. Наибольшая заболеваемость выявлена среди детей 1—2 лет (110,82 на 100 тыс., 95 % ДИ от 3,95 до 12,1 на 100 тыс.). В 2024 г. наблюдался резкий подъем заболеваемости в январе — апреле. В возрастной структуре дети до 1 года составили 1,08 %, 1—2 года — 14,08 %, 3—6 — 13,10 %, 7—14 — 24,54 %, 15—17 — 5,28 %, 18—35 — 18,57 %, 36—55 — 20,04 % и 55 лет и старше — 3,32 %. Неорганизованные дети составили 25 %, организованные — 13 %, учащиеся школ — 22 %, учащиеся вузов — 2 %, работающие взрослые — 23 %, неработающие — 15 %. Выявлена поздняя обращаемость заболевших за медицинской помощью (50,9 % на 4-е сутки и более от появления симптомов). Контакт с больным корью наблюдался у 34,10 % заболевших: у детей — 41,82 % и у взрослых — 23,46 %. 82,47 % заболевших были не привиты, 11,87 % — привиты по календарю, 4,31 % — по эпидемическим показаниям, 1,15 % получили противокоревой иммуноглобулин, 0,19 % болели корью ранее.

Заключение: в период активизации эпидемического процесса проявления эпидемического процесса приобретают черты, характерные для довакцинального периода, а именно: ярко выраженная зимне-весенняя сезонность, высокая заболеваемость детей раннего возраста, включая детей до 1 года, выраженная очаговость.

Abstract

Objective: To identify the features of the epidemic process of measles in Saint Petersburg and the Leningrad region during the period of increased morbidity.

Materials and Methods: A retrospective epidemiological analysis based on data from the accounting and registration database of infectious and parasitic diseases of the Federal Budgetary Institution «Center for Hygiene and Epidemiology in Saint Petersburg and the Leningrad Region» for the period from January 1, 2023, to August 1, 2024.

Results: A total of 1,044 confirmed cases of measles were recorded, with an incidence rate of 13,80 (95 % CI 11.71—15.89) per 100,000 population (13,31 in St. Petersburg and 13,41 in the Leningrad region). The incidence among children was 6,95 times higher than that among adults (p<<0,01): 8,57 times in the Leningrad region and 6,84 in St. Petersburg. The highest incidence was observed among children aged 1—2 years (110,82 per 100,000, 95 % CI from 3,95 to 12,1 per 100,000). In 2024, there was a sharp increase in incidence from January to April. In the age structure, children under one year old accounted for 1.08 %, 1—2 years — 14,08 %, 3—6 years — 13,10 %, 7—14 years — 24,54 %, 15—17 years — 5,28 %, 18—35 years — 18,57 %, 36—55 years — 20,04 %, and 55 years and older — 3,32 %. Unorganized children made up 25 %, organized children 13 %, school students 22 %, university students 2 %, working adults 23 %, and non-working adults 15 %. A late appeal for medical assistance was identified among the sick (50.9 % on the fourth day or later from the onset of symptoms). Contact with a measles-infected individual was observed in 34.10 % of cases: 41,82 % among children and 23,46 % among adults. 82,47 % of those infected were unvaccinated, 11,87 % were vaccinated according to the schedule, 4,31 % were vaccinated for epidemiological reasons, 1,15 % received measles immunoglobulin, and 0.19 % had previously had measles.

Conclusion: During the activation of the epidemic process, manifestations of the epidemic process take on characteristics typical of the pre-vaccination period, namely: pronounced winter-spring seasonality, high incidence among young children, including those under one year old, and

Высокий уровень заболеваемости поддерживается за счет непривитых лиц, а распространению кори способствует поздняя обращаемость за медицинской помощью.

Ключевые слова: *корь, эпидемический процесс, сезонность, группы риска.*

significant focality. The high level of morbidity is sustained by unvaccinated individuals, and the late appeal for medical assistance contributes to the spread of measles.

Key words: *measles, epidemic process, seasonality, risk groups.*

Введение

Слово «Корь» происходит от голландского слова «Masels», обозначающего красную сыпь (пятно), вызванную древней лихорадочной болезнью. Впервые болезнь была зарегистрирована в Соединенных Штатах Америки в 1657 г. в Бостоне, штат Массачусетс [1]. В XX в. было много вех в борьбе с корью. К ним относятся открытие вирусной природы патогена в 1911 г., выделение вируса от инфицированных лиц в 1954 г., а также разработка и внедрение вакцины против кори в 1960-е гг., что привело к значительному снижению как заболеваемости, так и смертности. Однако в 2023 г. во всем мире наблюдается подъем заболеваемости корью, в том числе и в России [2]. По данным Роспотребнадзора, в 2023 г. на территории Российской Федерации отмечался очередной циклический подъем заболеваемости корью. Зарегистрировано 13 083 случая кори, показатель заболеваемости составил 8,92 на 100 тыс. населения, что в 7 раз выше среднемноголетнего показателя (СМП) — 1,28 на 100 тыс. населения [3]. 2 случая заболевания корью среди детей 3 и 6 месяцев жизни в Республике Дагестан закончились летальным исходом. За 2023 г. в Санкт-Петербурге зарегистрировано 159 случаев кори, из них 90 случаев среди детей до 17 лет, показатель заболеваемости составил 2,9 на 100 тыс. населения. СМП за 2018—2022 гг. равен 0,76 на 100 тыс. населения. В предшествующем 2022 г. зарегистрирован 1 случай заболевания корью, показатель заболеваемости составил 0,02 на 100 тыс. населения [4]. Заболеваемость увеличилась, несмотря на то, что анализ результатов серомониторинга иммунитета к вирусу кори в индикаторных группах населения методом ИФА в 2023 г. показывает высокий уровень противокоревого иммунитета у жителей города. Дети в возрасте 3—4 лет имеют защитный уровень антител к вирусу кори 87,5%, 9—10 лет — 77,6%, взрослые старше 30—39 лет — 75,3%. Предыдущий подъем заболеваемости корью в Санкт-Петербурге наблюдался в 2018—2019 гг. В первые 3 месяца 2024 г. эпидемиологическая ситуация по кори во всем европейском регионе продолжала драматически ухудшаться, и количество зарегистрированных случаев за эти месяцы приближалось к количеству случаев за весь 2023 г. [5].

Цель исследования – выявить особенности эпидемического процесса кори в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в период подъема заболеваемости.

Материалы и методы исследования

Ретроспективный эпидемиологический анализ по данным базы учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области в период с 1 января 2023 г. по 1 августа 2024 г.

Результаты исследования

За наблюдаемый период всего было зарегистрировано 1044 подтвержденных случая кори, инцидентность составила 13,36 (95% ДИ 11,71—15,89) на 100 тысяч населения (13,31 в Санкт-Петербурге и 13,41 в Ленинградской области). Заболеваемость детей была выше, чем у взрослых, в 6,95 раза ($p<<0,01$): в Ленинградской области в 8,57 раза и в Санкт-Петербурге — в 6,84. Среди иногородних рассчитать показатель заболеваемости не представляется возможным из-за отсутствия данных о их общем количестве (табл. 1).

Наибольшая заболеваемость наблюдалась среди детей в возрасте от 1 до 2 лет, затем примерно одинаковая частота заболеваемости была в возрастных группах от 3 до 6 и с 7 до 14 лет. В этих возрастных группах заболеваемость была выше среди жителей Ленинградской области, тогда как среди детей до 1 года — в Санкт-Петербурге (рис. 1).

В 2023 г. в Санкт-Петербурге помесячная динамика заболеваемости не имела выраженных подъемов, в Ленинградской области наблюдался подъем заболеваемости в феврале — марте и августе за счет вспышек в отдельных районах Ленинградской области. Резкий подъем заболеваемости начался в январе 2024 г., который продлился до апреля 2024 г. с резким спадом в мае — июне (рис. 2).

В эпидемический процесс в первую очередь вовлекалось детское население (рис. 3).

Интересно отметить, что у школьников пик заболеваемости пришелся на январь — февраль 2024 г., а неработающие взрослые вовлекались в эпидемический процесс позже, с максимумом заболеваемости в апреле (рис. 4).

Таблица 1

Количество зарегистрированных случаев кори и показатели заболеваемости в Санкт-Петербурге и Ленинградской области

Группы	Санкт-Петербург		Ленинградская область		Иногородние	Всего	
	абс. число	на 100 тыс. населения	абс. число	на 100 тыс. населения	абс. число	абс. число	на 100 тыс. населения
Дети	433	46,34	168	52,79	4	605	48,29
Взрослые	312	6,77	105	6,16	22	439	6,95
Всего	745	13,31	273	13,41	26	1044	13,36

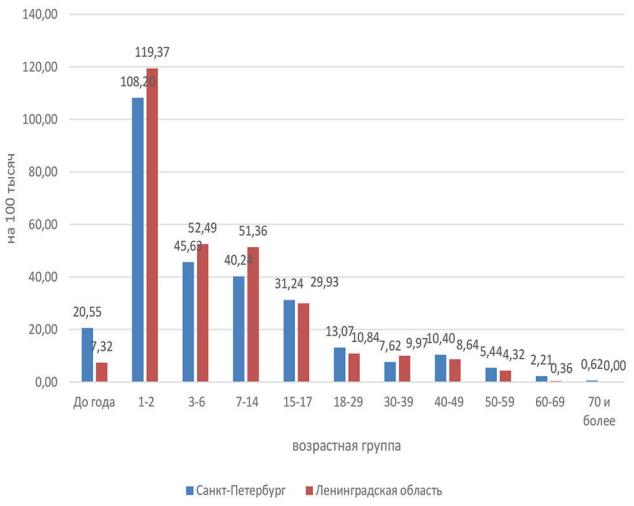

Рис. 1. Инцидентность кори в различных возрастных группах

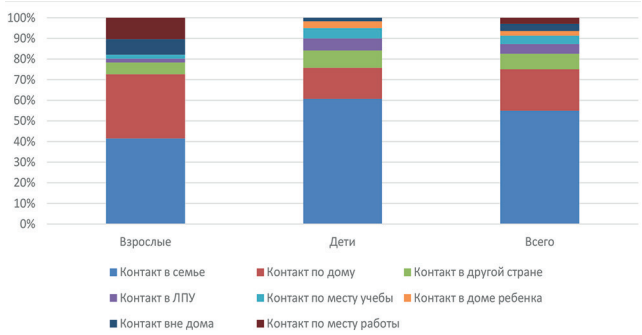

Рис. 2. Помесячная динамика заболеваемости корью в Санкт-Петербурге и Ленинградской области

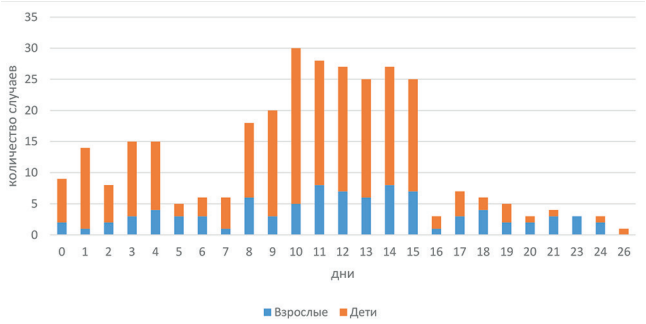

Рис. 3. Помесячная динамика заболеваемости корью детей и взрослых.

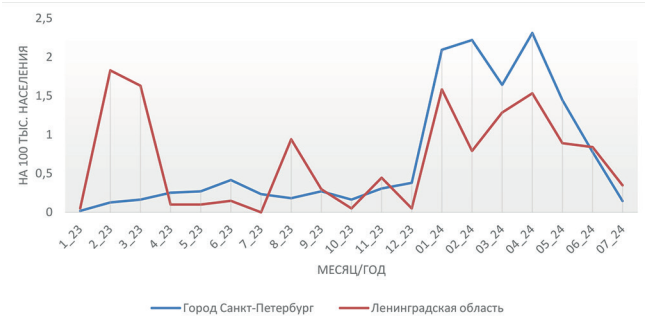

Рис. 4. Помесячная динамика заболеваемость корью различных социальных групп

Возрастная структура заболевших корью в 2023 и 2024 гг., а также в Санкт-Петербурге и Ленинградской области была примерно одинаковой (рис. 5). Однако в 2024 г., в отличие от 2023 г., стали регистрироваться случаи кори среди детей до 1 года и более активно вовлекаться в эпидемический процесс лица старше 56 лет, если в 2023 г. корь в данной возрастной группе выявлены только 4 случая заболевания, то в 2024 г. — 30. За наблюдаемый период в возрастной структуре дети до 1 года составили 1,08%, 1—2 года — 14,08%, 3—6 лет — 13,10%, 7—14 лет — 24,54%, 15—17 лет — 5,28%, 18—35 лет — 18,57%, 36—55 лет — 20,04% и 55 лет и старше — 3,32%.

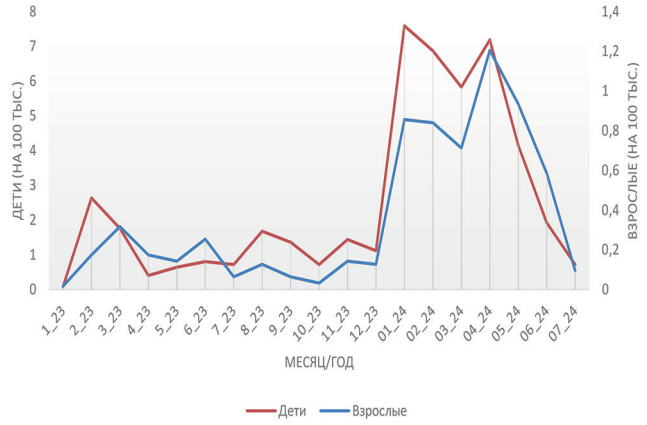

Рис. 5. Возрастная структура заболевших корью по годам (А), по месту регистрации (Б)

Дети составили 60% (неогранизованные 25%, организованные 13%, учащиеся школ 22%), взрослые 40% (учащиеся вузов — 2%, работающие — 23%, неработающие — 15%). В 2024 г., по сравнению с 2023 г., эта структура значительно не изменилась (рис. 6). Однако в абсолютных цифрах количество заболевших среди неработающих взрослых возросло в 4,75 раза, учащихся школ — в 3,13 раза, организованных детей — в 2,58 раза, неорганизованных детей — в 2,34 раза и учащихся вузов — в 2 раза.

Заболевшим были поставлены следующие диагнозы: корь без осложнений (B05.9) — 94,26%, корь с другими осложнениями (B05.8) — 0,96%, корь с кишечными осложнениями (B05.4) — 2,39%, корь, осложненная менингитом (G02.0*, B05.1), — 0,09%, корь, осложненная пневмонией (J17.1*,B05.2), — 2,2%. Степень тяжести течения была расценена как легкая у 23,25%, средней тяжести — у 75,5%, тяжелая — у 1,25% пациентов. Наиболее тяжело корь протекала у новорожденных: средней тяжести — у 80%, тяжелая — у 10% пациентов. Госпитализированы были 79,22% заболевших.

Обращает на себя внимание поздняя госпитализация заболевших. Так, в день появления симптомов были госпитализированы только 6,31% заболевших, на следующий день — 6,67%, через 2 дня 9,59%, через 3 — 14,32%, через 4 — 23,30%, через 5 — 19,30% и через 6 дней и более — 18,81% (рис. 7). Более ранние сроки госпитализации наблюдались у детей до 1 года, поздние — у заболевших в возрасте 56 лет и старше. Это связано с поздним обращением за медицинской помощью. На более ранних сроках от появления первых симптомов заболевания обращались лица, имевшие контакт с больным корью, однако частота обращения в день и на следующий день после появления первых симптомов заболевания составила только

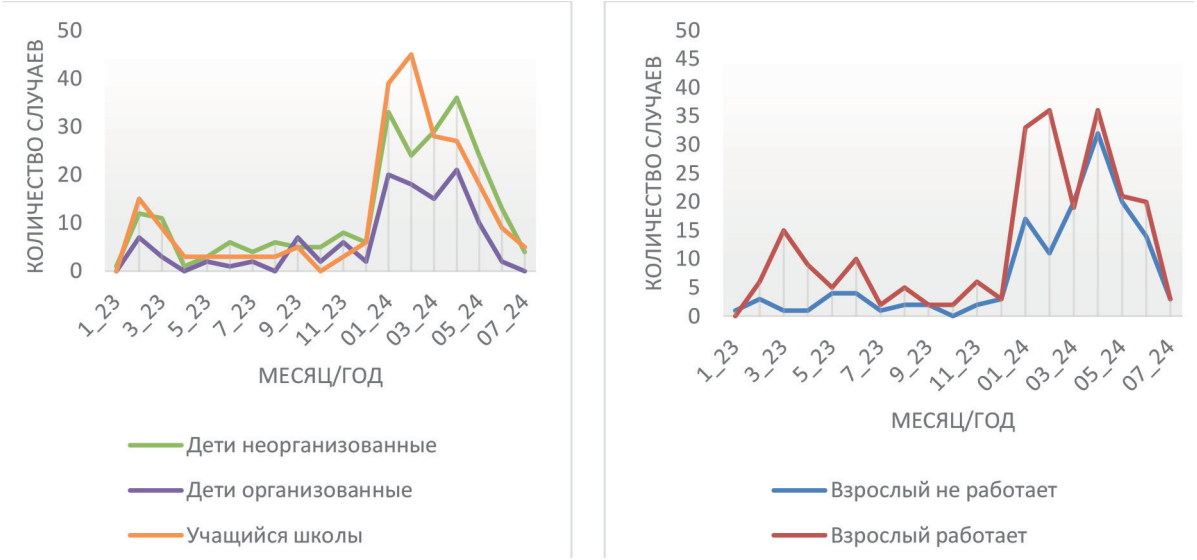

Рис. 6. Структура заболевших по социальным группам

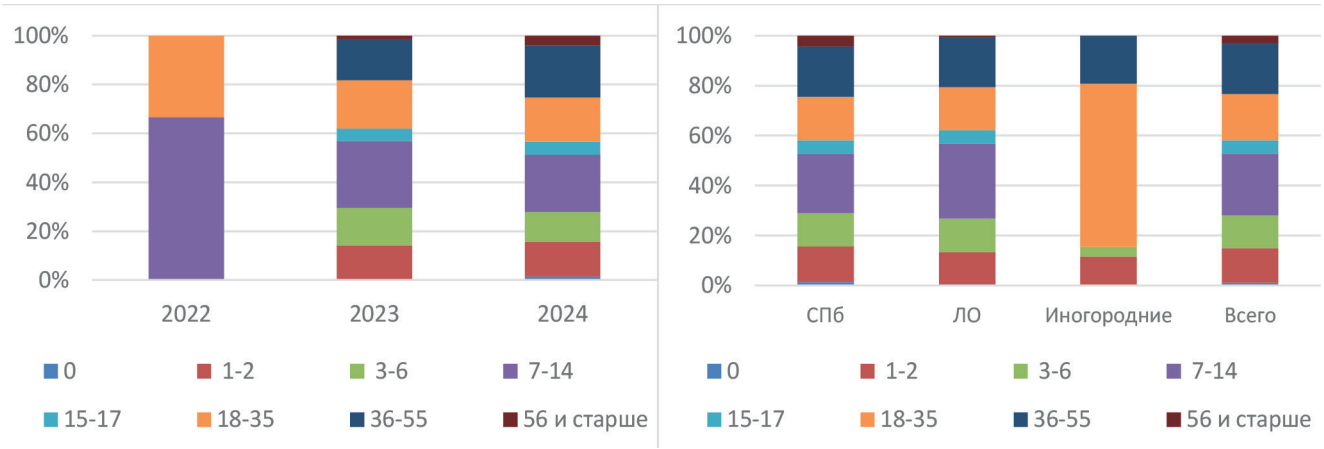

Рис. 7. Сроки госпитализации от дня появления первых симптомов (в днях)

39,32% (рис. 8). 82,28% пациентов были госпитализированы в день обращения. Это указывает на необходимость улучшения информированности населения о признаках заболевания и важности раннего обращения за медицинской помощью.

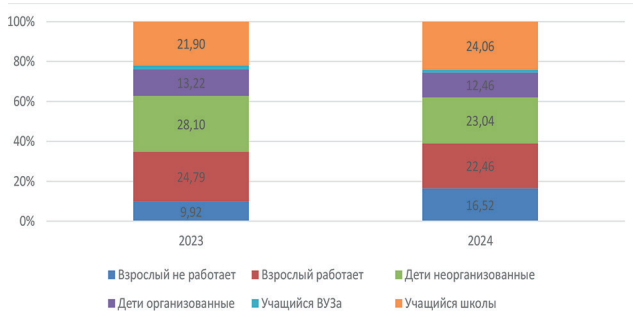

Рис. 8. Сроки обращения за медицинской помощью от дня появления первых симптомов (в днях) заболевших, имевших контакт с больным корью (Контакт +) и не имевших (Контакт -)

Главным фактором риска заболевания корью по-прежнему является отсутствие вакцинации, среди заболевших 82,47% были не привиты. Это подчеркивает необходимость повышения уровня вакцинации среди населения, особенно среди детей, которые составляют 60% от общего числа заболевших.

Однако заболевание развивалось и среди привитых: 11,87% заболевших были привиты по календарю, 4,31% — по эпидемическим показаниям, 1,15% был введен противокоревой иммуноглобулин, а также 0,19% указали, что болели корью ранее.

Задокументированный контакт с больным корью наблюдался у 34,10% заболевших: у детей — 41,82% и у взрослых — 23,46%. Наиболее часто контактировали с больным корью дети до 1 года, редко отмечали контакт заболевшие в возрасте 56 лет и старше (рис. 9).

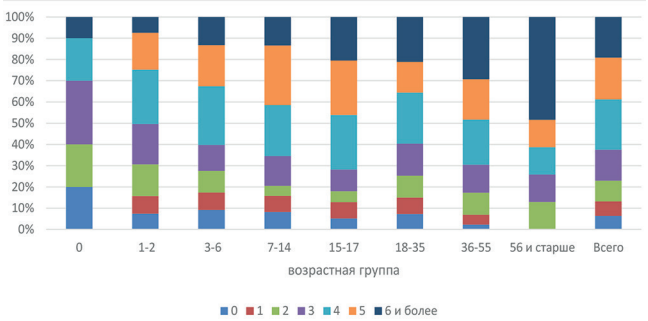

Рис. 9. Удельный вес заболевших, имевших контакт с больным корью

Наиболее часто заболевшие контактировали с больным корью в семье — 54,78%, в 20% случаев выявлен контакт по месту жительства (проживание в одном подъезде), заражение в период пребывания в другой стране зафиксировано в 7,54%, внутрибольничное заражение выявлено в 4,64%, контакт по месту учебы был у 4,06%, по месту работы — у 2,90%, другие (в гостях и т.п.) — у 3,48% и в доме ребенка — у 2,32%. Дети чаще заражались от членов семьи, чем взрослые (рис. 10).

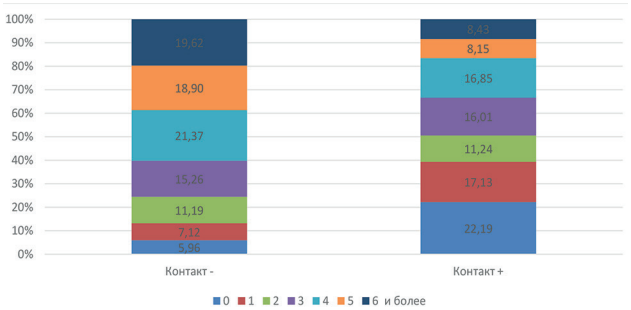

Рис. 10. Структура заболевших корью по месту контакта

Дети в большинстве случаев заражались при контакте с другими детьми — в 89,5% случаев задокументирован контакт с больным ребенком и в 10,5% — с больным взрослым, тогда как взрослые имели контакт с больными детьми только в 48,9% случаях, с больными взрослыми — в 51,1%. Данные собраны о 314 (214 — дети, 90 — взрослые) вторичных случаях заболевания в очагах кори.

В различных источниках называются разные сроки инкубационного периода. Согласно письму Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 17 мая 2023 г. № 02/7915-2023-23 «О предупреждении распространения кори», инкубационный период при кори в среднем продолжается около 2 недель, но может колебаться в пределах 7—28 дней. В систематическом обзоре [6], включающем 7 статей, инкубационный период составил от 6 до 21 дня. В 4 статьях указан диапазон от 9 до 20 дней, а медианное значение составило около 13 дней. В нашем исследовании вторичные случаи заболеваний диагностировались от 0 дней (2 заболевания возникали в 1 день) до 26 дней после первого случая в очаге (рис. 11). Большинство случаев (80,65%) возникли на 8—15-е сутки от даты первого заболевания как среди детей (86,71%), так и среди взрослых (66,67%). Средний инкубационный период составил 13 дней. У взрослых инкубационный период был достоверно длиннее, чем у детей (табл. 2), T Statistic = 3,7177, P = 0,0003.

Рис. 11. День выявления вторичного случая заболевания в очаге кори

Согласно МУ 3.1.2.4068-24. 3.1.2. «Инфекции дыхательных путей. Эпидемиологическое расследование очагов кори и краснухи. Методические указания», очаг в 1 коллективе или семье с 2 заболевшими в течение 7 дней очагом с распространением не считается, поскольку предполагает единый источник инфекции, даже если он не установлен. В нашем исследовании таких очагов было 24,84%.

Обсуждение

В довакцинальный период, до 1967 г., показатель заболеваемости корью в среднем составлял 933,2 на 100 тыс. населения. В 2002 г. заболеваемость корью была рекордно низкой — 0,39 на 100 тыс. населения. В 2007 г. показатель заболеваемости корью приблизился к критерию элиминации (менее 1 случая на 1 млн населения) и составил 0,11 на 100 тыс. населения. При этом показатель охвата вакцинопрофилактикой практически повсеместно [7] достигал 95% среди детей и 90% среди взрослых декретированных возрастов. Исследователи отмечают, что если в довакцинальный период особенности эпидемического процесса были обусловлены преимущественно действием биологического фактора, возбудителя инфекции, то в поствакцинальный период возросло влияние социального фактора на эпидемический процесс кори [8].

В 2023 г. выявлен резкий рост заболеваемости корью в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, однако в 2024 г. эта ситуация значительно усугубилась — в январе — апреле наблюдался драматический рост заболеваемости корью. Такая же тенденция наблюдается и в других странах: так, исследователи из Германии отмечают, что за первые 8 месяцев 2024 г. заболеваемость корью соответствует допандемийному уровню [9], вспышки кори в марте 2024 г. зарегистрированы в США [10]. Основные проявления эпидемического процесса в Санкт-Петербурге и Ленинградской области были одинаковыми, что свидетельствует об общих факторах, на него влияющих. Следует отметить, что если в период низкой заболеваемости сезонность была не выражена и в 2023 г. ее не наблюдалось, то в 2024 г. сезонность кори вернулась к типичной — зимне-весенняя. Во многих публикациях «возвращение» кори объясняется высокой долей серонегативных лиц. В систематическом обзоре работ, опубликованных в период с 2011 по 2020 г. и посвященных оценке состояния популяционного иммунитета к кори у населения разных регионов России, выявлено, что доля серонегативных среди лиц молодого возраста (18—30 лет) — 27,3% и детей до 17 лет — 38,3%, родившихся после введения двукратного режима вакцинации в Национальный календарь профилактических прививок, была больше, чем в старших возрастных группах, — 19,8% [11]. Это может объяснять возрастную структуру заболевших — наиболее высокие показатели заболеваемости наблюдались среди детей — и более быстрое вовлечение детского населения в эпидемический процесс. В подъем заболеваемости в январе — феврале в меньшей степени были вовлечены неработающие взрослые, что, по-видимому, связано с меньшим количеством контактов с населением, а в апреле — школьники, что может быть обусловлено их разобщением в период школьных каникул. В нашем исследовании в возрастной структуре преобладали дети от 1 до 14 лет, тогда как в исследовании за 2010—2016 гг. в Российской Федерации на протяжении всего периода наблюдения основную массу больных составляли лица 18—40 лет [12]. Основными факторами риска были отсутствие вакцинации, контакт с больным, главным образом в домашних условиях. Реализации последнего способствует поздняя обращаемость за медицинской помощью, что, в свою очередь, может снизить эффективность экстренной иммунопрофилактики в очагах. В исследованиях показано усугубление тенденции к утрате поствакцинального иммунитета среди старших школьников и молодых взрослых и вовлечение

Таблица 2

Статистические показатели инкубационного периода

Группы	Абс. число	Средняя	Минимум	25%	Медиана	75%	Максимум	Мода
Взрослые	70	14,13	8,0	11,0	13,5	17,0	24,0	11,0
Дети	165	12,28	8,0	10,0	12,0	14,0	26,0	10,0
Всего	235	12,83	8,0	10,0	12,0	15,0	26,0	10,0

этих привитых в детстве людей в эпидемический процесс [13]. В нашем исследовании удельный вес «прорывных» случаев кори (у ранее привитых) находился уровне, сообщенном как в недавно опубликованных [14], так и в исследованиях, проведенных еще в 1970-е гг. [15]. Однако эта ситуация может усугубиться. Так, в США наблюдался высокий процент (40,4%) неудач вакцинации, при этом доля случаев с генотипом B3 была выше, чем среди D8. Нейтрализующие титры были ниже в отношении генотипов B3, чем в отношении генотипов H1, D4 и A, что позволяет предположить, что эффективность вакцины зависит от штамма вируса [16]. Снижение защитного титра антител среди вакцинированных людей приводит к накоплению восприимчивых лиц, следствием чего может быть дальнейший рост заболеваемости. Несмотря на значительные глобальные усилия по ликвидации кори, во всем мире наблюдается неблагополучная эпидемическая ситуация по кори, что может быть связано с низким коллективным иммунитетом, заносами кори с территорий с высокой заболеваемостью, неэффективностью вакцинации из-за ослабления иммунитета либо из-за генотипа вируса.

Заключение

В период активизации эпидемического процесса проявления эпидемического процесса приобретают черты, характерные для довакцинального периода, а именно: ярко выраженная зимне-весенняя сезонность, высокая заболеваемость детей раннего возраста, включая детей до 1 года, выраженная очаговость. Высокий уровень заболеваемости поддерживается за счет непривитых лиц, а распространению кори способствует поздняя обращаемость за медицинской помощью.

Литература

1. Etymologia: measles // Emerging Infectious Diseases. — 2006. — Т. 12, №4. — С. 630. doi:10.3201/eid1204.et1204.

2. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — January 2024 // Organization W.H.: World Health Organization, 2004 URL: https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly-_update_en_january-2024.pdf?sfvrsn=88c1fea_2&download=true (дата обращения: 04.01.2025).

3. 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. — 174 с.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Санкт-Петербург: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 152 с.

5. Joint press release from WHO and UNICEF: measles cases across Europe continue to surge, putting millions of children at risk // Organization W.H.: World Health Organization, 2004 URL: https://www.who.int/europe/news/item/28-05-2024-joint-press-release-from-who-and-unicef--measles-cases-across-europe-continue-to-surge--putting-millions-of-children-at-risk (дата обращения: 04.01.2025).

6. Czumbel I., Quinten C., Lopalco P., Semenza J.C; ECDC expert panel working group. Management and control of communicable diseases in schools and other child care settings: systematic review on the incubation period and period of infectiousness // BMC Infect Dis. — 2018. — Т. 18, №1. — С. 199. URL: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3095-8 (дата обращения: 13.01.2025).

7. Цвиркун О.В. Эпидемиологический процесс кори в различные периоды вакцинопрофилактики: дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2014.

8. Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т., Ющенко Г.В., Герасимова А.Г. Эпидемический процесс кори в разные периоды ее вакцинопрофилактики // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 80—87. URL:https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-80-87 (дата обращения: 21.01.2025).

9. Matysiak-Klose D., Mankertz A., Holzmann H. The Epidemiology and Diagnosis of Measles: Special Aspects Relating to Low Incidence // Dtsch Arztebl Int. — 2024. Т. 121, №26. — С.875-881. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0211. PMID: 39600137.

10. Kumar S., Singh S., Bansal V., Gupta V., Jain R. Unwelcome return: analyzing the recent rise of measles cases in the United States // Proc (Bayl Univ Med Cent). -2024. -— Т. 37, №6. — С. 958-962. doi: 10.1080/08998280.2024.2384019. PMID: 39440085; PMCID: PMC11492649.

11. Ноздрачева А.В., Семененко Т.А. Состояние популяционного иммунитета к кори в России: систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2020. — Т. 97, №5. — С. 445—457. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-7. 7 (дата обращения: 21.01.2025).

12. Мамаева Т.А., Железнова Н.В., Бичурина М.А., Наумова М.А., Говорухина М.В., Топтыгина А.П. Оценка возрастной структуры больных корью с первичным и вторичным иммунным ответом за период 2010-2016 гг. в Российской Федерации //Инфекция и иммунитет. — 2020. № 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vozrastnoy-struktury-bolnyh-koryu-s-pervichnym-i-vtorichnym-immunnym-otvetom-za-period-2010-2016-gg-v-rossiyskoy-federatsii (дата обращения: 25.01.2025).

13. Топтыгина А.П., Мамаева Т.А. Анализ особенностей иммунного ответа у взрослых, больных корью // Инфекция и ммунитет. — 2023. — Т. 13, № 4. — С. 691—698. doi: 10.15789/2220-7619-AOM-13306.

14. Leung J., Munir N.A., Mathis A.D., Filardo T.D., Rota P.A., Sugerman D.E., Sowers S.B., Mercader S., Crooke S.N., Gasta aduy P.A. The Effects of Vaccination Status and Age on Clinical Characteristics and Severity of Measles Cases in the United States in the Post-Elimination Era, 2001-2022 // Clin Infect Dis. — 2025. — Т. 80, № 3. — С. 663—672. doi: 10.1093/cid/ciae470. PMID: 39271123.

15. Качурец В.И., Садеков Ф.Ф., Шамсутдинова Ф.З. Причины заболеваемости корью привитых детей // Казанский медицинский журнал. — 1979. — Т. 60, № 6. — С. 31—34. doi: 10.17816/kazmj60009.

16. Probert W.S., Glenn-Finer R., Espinosa A., et al. Molecular epidemiology of measles in California, United States—2019 // J Infect Dis. — 2021. — Т. 224, № 6. — Т. 1015—1023. doi: 10.1093/infdis/jiab059.

References

1. Etymology: measles // Emerging Infectious Diseases. — 2006. — Vol. 12, №. 4. — P. 630. doi:10.3201/eid1204.et1204.

2. World Health Organization. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — January 2024 // Organization W.H.: World Health Organization, 2024 URL: https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly-_update_en_january-2024.pdf?sfvrsn=88c1fea_2&download=true (accessed: 04.01.2025).

3. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2024. — 174 P. (in Russian).

4. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023 godu: Gosudarstvennyy doklad. Sankt-Peterburg: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2024. — 152 P. (in Russian).

5. Joint press release from WHO and UNICEF: measles cases across Europe continue to surge, putting millions of children at risk // Organization W.H.: World Health Organization, 2024 URL: https://www.who.int/europe/news/item/28-05-2024-joint-press-release-from-who-and-unicef--measles-cases-across-europe-continue-to-surge--putting-millions-of-children-at-risk *(accessed:* 04.01.2025*).*

6. Czumbel I., Quinten C., Lopalco P., Semenza J.C.; ECDC expert panel working group. Management and control of communicable diseases in schools and other child care settings: systematic review on the incubation period and period of infectiousness // BMC Infect Dis. — 2018. — Vol. 18, № 1. — P. 199. URL: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3095-8 (accessed: 13.01 2025).

7. Tsvirkun O.V. Epidemiologicheskiy protsess kori v razlichnyye periodi vaktsinoprofilaktiki: diss. ... Doct. of Medical Sciences. Moscow; 2014.

8. Tsvirkun O.V., Tikhonova N.T., Yushchenko G.V., Gerasimova A.G. Measles epidemic process // Epidemiology and Vaccinal Prevention. — 2015. — Vol. 14, № 2. — P. 80-87 (In Russian.) URL: https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-80-87 (accessed: 21.01.2025).

9. Matysiak-Klose D., Mankertz A., Holzmann H. The Epidemiology and Diagnosis of Measles: Special Aspects Relating to Low Incidence // Dtsch Arztebl Int. — 2024. — *Vol.*121, №26 — P. 875-881. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0211. PMID: 39600137.

10. Kumar S., Singh S., Bansal V., Gupta V., Jain R. Unwelcome return: analyzing the recent rise of measles cases in the United States // Proc (Bayl Univ Med Cent). — 2024. — Vol. 37, № 6. — P. 958-962. doi: 10.1080/08998280.2024.2384019. PMID: 39440085; PMCID: PMC11492649.

11. Nozdracheva A.V., Semenenko T.A. The status of herd immunity to measles in Russia: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. — 2020. — Vol. 97, № 5. — P. 445-457. (In Russian) doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-7 (accessed: 21.01.2025).

12. Mamaeva T.A., Zheleznova N.V., Bichurina M.A., Naumova M.A., Govorukhina M.V., Toptygina A.P. Otsenka vozrastnoy struktury bol'nykh koryu s pervichnym i vtorichnym immunnym otvetom za period 2010-2016 gg. v Rossiyskoy Federatsii // Infektsiya i immunitet. — 2020. No. 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vozrastnoy-struktury-bolnyh-koryu-s-pervichnym-i-vtorichnym-immunnym-otvetom-za-period-2010-2016-gg-v-rossiyskoy-federatsii (accessed: 25.01.2025).

13. Toptygina A.P., Mamaeva T.A. Analiz osobennostey immunnogo otveta u vzroslykh, bol'nykh koryu // Infektsiya i immunitet. — 2023. — Vol. 13, № 4. — P. 691—698. (In Russian) doi: 10.15789/2220-7619-AOM-13306.

14. Leung J., Munir N.A., Mathis A.D., Filardo T.D., Rota P.A., Sugerman D.E., Sowers S.B., Mercader S., Crooke S.N., Gasta aduy P.A. The Effects of Vaccination Status and Age on Clinical Characteristics and Severity of Measles Cases in the United States in the Post-Elimination Era, 2001-2022 // Clin Infect Dis. — 2025. — Vol.. 80, № 3. — P. 663—672. doi: 10.1093/cid/ciae470. PMID: 39271123.

15. Kachurets V.I., Sadekov F.F., Shamsutdinova F.Z. Prichiny zabolevayemosti koryu privitykh detey // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. — 1979. — Vol. 60, № 6. — P. 31-34. doi: 10.17816/kazmj60009.

16. Probert W.S., Glenn-Finer R., Espinosa A., et al. Molecular epidemiology of measles in California, United States—2019 // J Infect Dis. 2021. Vol. 224, № 6. — P. 1015—1023. doi: 10.1093/infdis/jiab059.

Авторский коллектив:

Любимова Анна Викторовна — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)543-13-21, e-mail: Anna.Lyubimova@szgmu.ru

Гайст Юлия Александровна — аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)543-13-21, e-mail: gaist.y@yandex.ru

Кожемякина Мальвина Александровна — заведующий отделом эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области; тел.: 8(812)213-67-14, e-mail: m.kogemiakina@78cge.ru

Азаров Даниил Валерьевич — ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812) 543-13-21, e-mail: Daniil.Azarov@szgmu.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-132-140

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВИЧ–ИНФЕКЦИИ В ЖЕНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Л.И. Левахина[1], О.А. Пасечник[1,2], А.И. Блох[1,2]

[1]Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия
[2]Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Epidemiological manifestations of hiv infection in the female population in the territory of the siberian federal district

L.I. Levakhina[1], O.A. Pasechnik[1,2], A.I. Blokh[1,2]
[1] Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia
[2] Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

Цель: эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у женского населения Сибирского федерального округа.

Материалы и методы: исследование проведено на территории субъектов Сибирского федерального округа за период наблюдения с 2009 по 2023 г. Материалом для исследования послужили сведения форм федерального статистического наблюдения № 2, № 61, № 4 10 субъектов Сибирского федерального округа. Был использован традиционный алгоритм описательно-оценочного наблюдательного эпидемиологического исследования.

Результаты: в Сибирском федеральном округе за период с 2009 по 2023 г. ВИЧ-инфекция была выявлена у 105 110 женщин (среднемноголетний показатель 75,4 случая на 100 тыс. женского населения). Наблюдалось изменение тенденции эпидемического процесса ВИЧ-инфекции у женского населения, период роста и стабилизации заболеваемости на высоком уровне с 2019 г. сменился на тенденцию к снижению заболеваемости. На фоне снижения заболеваемости женщин ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе отмечено увеличение в 1,3 раза доли женщин среди новых случаев заболевания с 34,8 % в 2009 г. до 46,0 % в 2023 г. Структура ведущих путей передачи ВИЧ у женщин характеризовалась увеличением гетеросексуального пути передачи до 81,6 %. Возрастная структура впервые выявленных случаев у женщин характеризовалась увеличением доли возрастной группы старше 35 лет. Доля женщин репродуктивного возраста сократилась с 95,6 % в 2009 г. до 80,9 % в 2023 г. Отмечено сокращение количества ВИЧ-инфицированных беременных женщин и показателя выявляемости ВИЧ у беременных женщин до 1,16 случаев на 1000 обследованных.

Заключение: Сибирский федеральный округ характеризовался сложной эпидемиологической ситуацией. Феминизация эпидемии ВИЧ-инфекции в современных условиях требует пересмотра подходов к реализации стратегии противодействия ВИЧ-инфекции на региональном уровне с усилением профилактических программ и мероприятий, способствующих предупреждению распространения инфекции.

Abstract

The aim of this study was to provide an epidemiological characteristics of HIV infection spread among female population of the Siberian Federal District (SFD).

Materials and methods. The study was conducted on the territory of the constituent entities of the Siberian Federal District for the observation period from 2009 to 2023. The material for the study was the data from federal statistical observation forms No. 2, No. 61, No. 4 from all ten constituent entities of the SFD. The traditional algorithm of descriptive and evaluative observational epidemiological study was used.

Results. A total of 105,110 women (the average long-term rate was 75.4 cases per 100 thousand female population) were diagnosed with HIV in the Siberian Federal District from 2009 to 2023. A change in the trend of the epidemic process of HIV infection in the female population was observed — the period of growth and stabilization of incidence at a high level was followed by a trend towards a decrease in incidence since 2019. A 1.3-fold increase (from 34,8 % in 2009 to 46,0 % in 2023) in the proportion of women among new cases of HIV infection was noted alongside the decrease of the incidence of HIV infection in women in the Siberian Federal District. The share of heterosexual route of transmission of HIV among females increased to 81,6 % cases. The age structure of newly diagnosed cases of HIV in women was characterized by an increase in the proportion of the age group over 35 years. The proportion of women of reproductive age among HIV cases decreased from 95,6 % in 2009 to 80,9 % in 2023. The decrease in the number of HIV-infected pregnant women and HIV detection rate in pregnant women to 1,16 cases per 1000 examined were noted.

Conclusion. The Siberian Federal District was characterized by a complicated epidemiological situation. Feminization of the HIV epidemic in modern conditions requires the revision of approaches to the implementation of the strategy of counteracting HIV infection at the regional level along with strengthening of preventive programs and measures that could prevent the spread of infection.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, женщины, заболеваемость, распространенность, динамика, эпидемический процесс, профилактика.*

Key words: *HIV infection, women, incidence, prevalence, dynamics, epidemic process, prevention.*

Введение

Пандемия, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается серьезной глобальной угрозой общественному здравоохранению [1].

С 2016 г. на глобальном уровне реализуется стратегия на основе стандартных противоэпидемических мероприятий, направленная на ликвидацию ВИЧ-инфекции как угрозы общественному здравоохранению, цель которых в снижении заболеваемости и смертности на 90% к 2030 г. по сравнению с базовым 2010 г. [2].

Вместе с тем, сохраняющиеся условия, способствующие передаче вируса иммунодефицита человека в различных странах и регионах мира, делают достижение цели ликвидации глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции к 2030 г. сложной задачей [3]. Одной из проблем является изменение структуры доминирующих путей передачи ВИЧ в ряде регионов мира, гетеросексуальный путь передачи ВИЧ стал преобладать, что повлекло за собой изменение возрастной и половой структуры новых случаев ВИЧ-инфекции [4, 5].

В отличие от первых двух десятилетий пандемии ВИЧ-инфекции, в настоящее время около половины всех взрослых, живущих с ВИЧ, во всем мире составляют женщины [4]. В 2023 г. в мире количество людей, живущих с ВИЧ, достигало 39,9 [36,1 – 44,6] млн человек, из них 53% составляли женщины и девочки [5].

Сибирский федеральный округ (СФО) остается одним из регионов России со сложной эпидемиологической ситуацией, связанной с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией, среднемноголетний показатель которой находился на уровне 101,2 на 100 тысяч населения (95% ДИ 101,0 – 101,4) и был в 2 раза выше среднероссийского показателя 48,3 (95% ДИ 48,3 – 48,4) [6]. Смертность населения СФО от ВИЧ-инфекции оставалась значительной, что было связано с распространенностью ряда факторов риска в популяции [7].

Цель исследования – эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у женского населения Сибирского федерального округа.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на территории СФО и включает оценку заболеваемости ВИЧ-инфекцией женского населения за период 2009 – 2023 гг. в 10 субъектах округа. Материалом для исследования послужили сведения форм федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 61 «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека», № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» по субъектам СФО за изученный период. Был использован метод описательно-оценочного наблюдательного эпидемиологического исследования, в ходе которого оценены уровень, динамика и структура заболеваемости ВИЧ-инфекцией женского населения.

Рассчитаны интенсивные показатели заболеваемости женщин ВИЧ-инфекцией, в том числе в отдельных возрастных группах (на 100 тысяч женского населения соответствующей возрастной группы). Полученные показатели представлены в виде относительных величин с их 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Выраженность изменений показателей в динамике (среднегодовой темп прироста/снижения) вычислена с помощью простого линейного регрессионного анализа. Статистически значимые различия рассчитанных и сравниваемых показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых групп. Различия сравниваемых данных считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В СФО за период с 2009 по 2023 г. ВИЧ-инфекция была выявлена у 105 110 женщин, среднемноголетний показатель заболеваемости составил 75,4 на 100 тысяч женского населения.

Многолетняя динамика заболеваемости характеризовалась разнонаправленной тенденцией к росту в 2009 – 2014 гг., когда заболеваемость возросла на 87,8% с 54,0 (95% ДИ 52,5 – 55,5) до 101,4 (95% ДИ 99,3 – 103,5) случаев на 100 тысяч женского населения (со среднемноголетним показателем 70,3 на 100 тысяч женского населения). Период стабилизации заболеваемости женщин на высоком уровне занял 4 года с 2015 по 2018 г., когда среднемноголетний показатель заболеваемости составил 101,7 на 100 тысяч населения. В последующий период наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости женского населения (Тсн. = 32,9%) – с 79,3 (95%ДИ 77,4 – 81,2) до 53,2 (95% ДИ 51,7 – 54,7) случаев на 100 тысяч женщин, среднемноголетний показатель за период 2019 – 2023 гг. составил 60,6 случаев на 100 тысяч женского населения (рис. 1).

На фоне снижения заболеваемости женщин ВИЧ-инфекцией в СФО отмечено увеличение в 1,3 раза доли женщин среди новых случаев заболевания с 34,8% в 2009 г. до 46,0% в 2023 г.

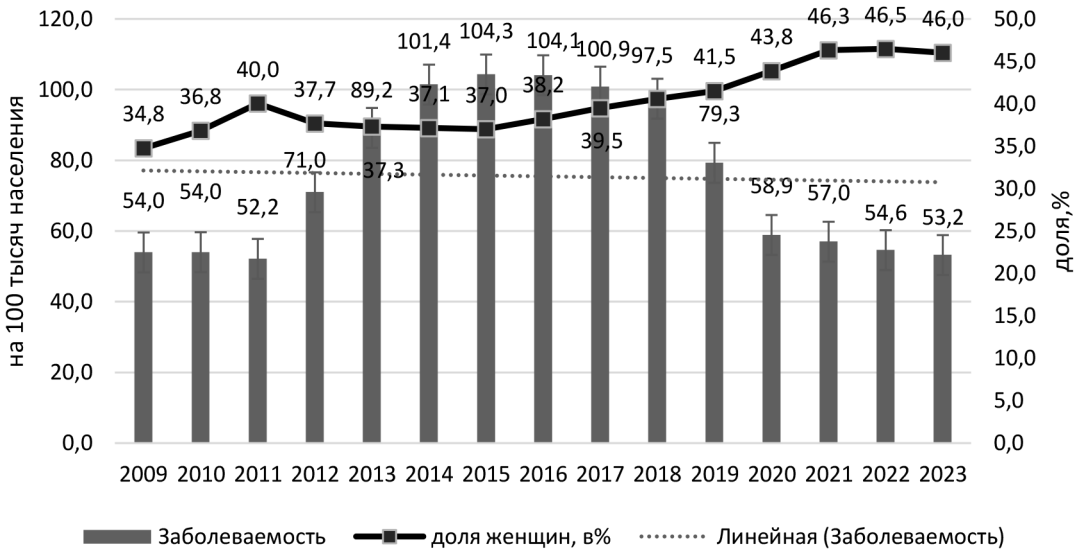

Рис. 1. Динамика заболеваемости женского населения Сибирского федерального округа ВИЧ-инфекцией и доли женщин среди впервые выявленных больных ВИЧ-инфекций (2009 – 2023 гг.)

В течение исследованного периода наблюдалось изменение структуры ведущих путей передачи возбудителя инфекции, что во многом определило особенности возрастной структуры заболевших. Так, в 2009 г. доля случаев ВИЧ-инфекции, связанных с инфицированием парентеральным путем, составила 63,4% (95%ДИ 62,8 – 64,0), данный путь передачи ВИЧ был основным, тогда как доля случаев, реализованных посредством полового гетеросексуального пути, составляла только 35,1% (95%ДИ 34,3 – 35,9). К концу периода наблюдения в 2023 г. ведущую роль приобрел половой путь, доля которого достигла уровня 81,6% (95%ДИ 81,2 – 82,0) (p = 0,000), доля парентерального пути передачи ВИЧ уменьшилась до 17,7%. Доля перинатального инфицирования сократилась в 2 раза – с 1,43% до 0,7%.

Возрастная структура заболеваемости женского населения в СФО характеризовалась преобладанием доли лиц возрастной группы 25 – 34 года, которая составила 40,8% (n = 42886), 35 – 44 года – 28,3% (n = 29742) и 18 – 24 года – 12,3% (n = 12886) (табл.1).

За весь период наблюдения среди выявленных ВИЧ-инфицированных женщин доля лиц репродуктивного возраста (15 – 49 лет) составила 91,3% (n = 95 970).

В СФО среднемноголетние повозрастные показатели заболеваемости женского населения ВИЧ-инфекцией были наиболее высокими в возраст-

Таблица 1

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией женского населения Сибирского федерального округа в различных возрастных группах (многолетний показатель за 2009–2023 гг.)

Возрастная группа (лет)	Количество случаев (абс.)	Доля случаев возрастной группы (%)	Многолетний показатель заболеваемости (на 100 тысяч женского населения)
До 1 года	478	0,5	5,7
1 – 4 года	761	0,7	8,5
5 – 14 лет	308	0,3	2,5
15 – 17 лет	2862	2,7	68,3
18 – 24 года	12 886	12,3	106,9
25 – 34 года	42 886	40,8	191,9
35 – 44 года	29 742	28,3	144,4
45 – 49 лет	7594	7,2	85,0
50 – 59 лет	5508	5,2	61,3
60 лет и старше	2085	2,0	8,2
Всего	105 110	100,0	75,4

ных группах 25—34 года (191,9 на 100 тысяч женского населения данной возрастной группы), 35—44 года (144,4 на 100 тысяч населения), 18—24 года (106,9 на 100 тысяч женского населения).

Развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в многолетней динамике происходило на фоне изменения возрастной структуры заболеваемости женщин. За анализируемый период возрастная структура заболеваемости женщин изменилась (рис. 2).

Было выявлено статистическое значимое снижение доли женщин в детских и молодых возрастных группах — девочки в возрасте до 1 года — с 0,6% (95% ДИ 0,3—0,8) в 2009 г. до 0,3% (95% ДИ 0,2—0,3) в 2023 г., 1—4 года — с 1,6% (95% ДИ 1,2—1,9) до 0,2% (95% ДИ 0,0—0,3) в 2023 г., 15—17 лет — с 6,6% (95% ДИ 5,9—7,2) до 0,6% (95% ДИ 0,3—0,8), 18—24 года — с 25,9% (95% ДИ 24,6—27,1) в 2009 г. до 5,9% (95% ДИ 5,2—6,6) в 2023 г., $p<0,001$), 25—34 года (49,7% (95% ДИ 48,3—51,1) в 2009 г. до 20,8% (95% ДИ 19,7—22,0) в 2023 г., $p<0,001$).

Доля возрастной группы девочек 5—14 лет увеличилась почти в 2 раза — с 0,2% (95% ДИ 0,1—0,3) до 0,4% (95% ДИ 0,2—0,5), доля возрастной группы женщин 35—44 года увеличилась почти в 3,0 раза — с 11,6% (95% ДИ 10,7—12,5) до 36,8% (95% ДИ 35,4—38,2), доля возрастной группы 45—49 лет возросла в 9 раз — с 1,8% (95% ДИ 1,4—2,2) до 16,8% (95% ДИ 15,8—17,9), доля возрастной группы 50—59 лет увеличилась в 7,3 раза с 1,7% (95% ДИ 1,3—2,0) до 12,5% (95% ДИ 11,6—13,5), а старших возрастных групп 60 лет и старше в 14,2 раза — с 0,4% (95% ДИ 0,2—0,6) до 5,7% (95% ДИ 5,0—6,4), $p<0,001$).

Заболеваемость женщин в различных возрастных группах в начале и конце периода наблюдения характеризовалась значимыми различиями показателей, что свидетельствует об изменении ведущих факторов риска и эффективности ряда профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых для снижения уровня распространения ВИЧ-инфекции (рис. 3).

Заболеваемость девочек-подростков (15—17 лет) сократилась почти в 10 раз с 97,5 (95% ДИ 86,1—108,9) случаев на 100 тысяч населения в 2009 г. до 9,7 (95% ДИ 6,0—13,4) случаев на 100 тысяч населения в 2023 г., заболеваемость женщин возрастной группы 18—24 года снизилась в 2,2 раза с 109,4 (95% ДИ 103,1—115,7) до 48,4 (95% ДИ 42,6—54,2) случая на 100 тысяч женского населения, заболеваемость ВИЧ-инфекцией женщин возрастной группы 25—34 года снизилась в 1,6 раза с 150,7 (95% ДИ 144,4—157,0) до 94,8 (95% ДИ 88,8—100,8) случаев на 100 тысяч женского населения.

Начиная с 35-летнего возраста, заболеваемость ВИЧ-инфекцией женщин в 2023 г. значимо возрастала во всех возрастах в сравнении с 2009 г.

В возрастной группе 35—44 года заболеваемость возросла в 2,7 раза — с 45,0 (95% ДИ 41,1—48,9) в 2009 г. до 122,4 (95% ДИ 116,6—128,2) на 100 тысяч женского населения в 2023 г. ($p=0,00$), а в последующих возрастных группах более чем в 10 раз — 45—49 лет — с 11,2 (95% ДИ 8,7—13,7) до 128,8 (95% ДИ 119,7—137,9) случаев на 100 тысяч населения, 50—59 лет — с 9,8 (95% ДИ 8,2—11,4) до 113,9 (95% ДИ 107,4—120,4) случаев на 100 тысяч женского населения, в возрастной группе 60 лет и старше — с 1,5 (95% ДИ 0,9—2,1) до 15,8 (95% ДИ 14,2—17,4) случаев на 100 тысяч женского населения.

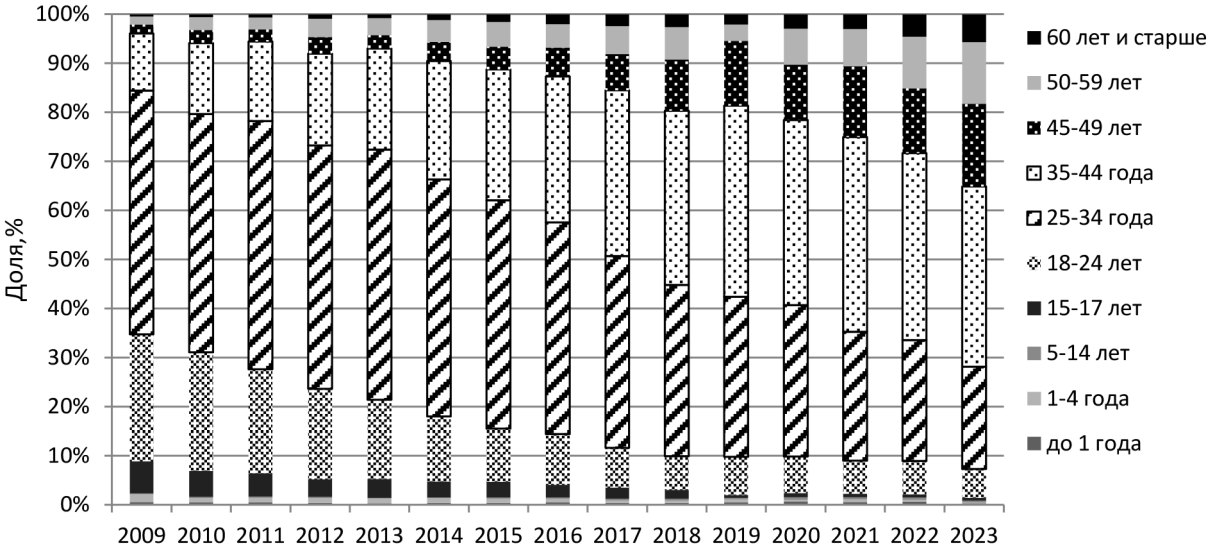

Рис. 2. Динамика возрастной структуры заболеваемости женского населения в Сибирском федеральном округе (2009—2023 гг.)

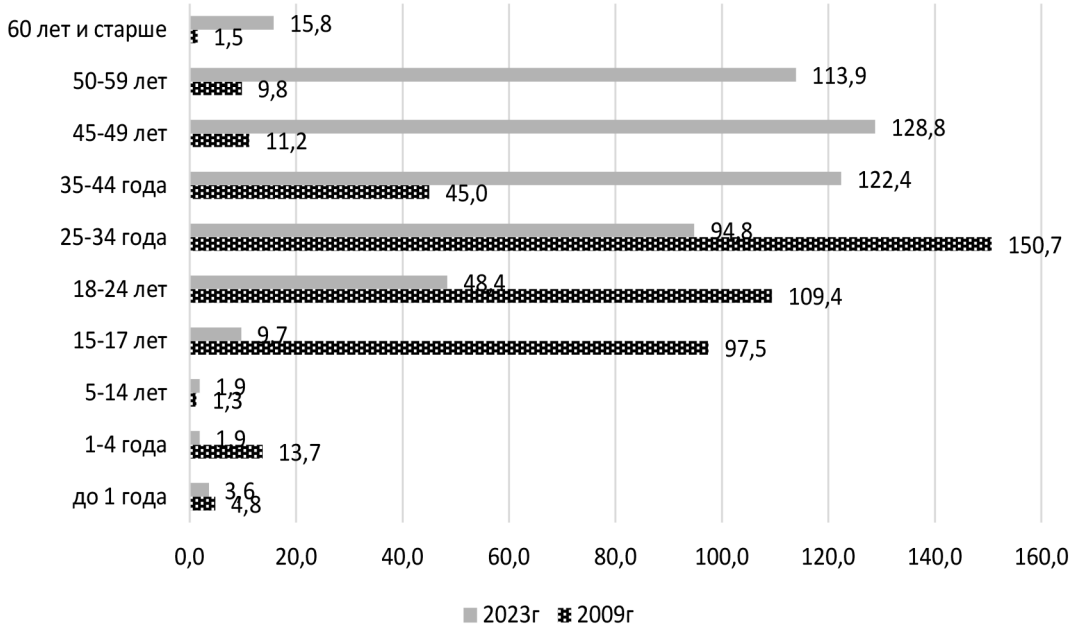

Рис. 3. Повозрастная заболеваемость ВИЧ-инфекцией женского населения, на 100 тысяч женского населения, СФО, (2009 г. и 2023 г.)

Таким образом, в динамике доля женщин репродуктивного возраста среди новых случаев ВИЧ-инфекции за изученный период сократилась с 95,6% в 2009 г. до 80,9% в 2023 г.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией женского населения характеризовалась неравномерным распределением по административным территориям СФО (табл. 2).

Среднемноголетней уровень заболеваемости женского населения ВИЧ-инфекцией был наибольшим в Кемеровской области (117,5 (95% ДИ 116,1 – 118,9) на 100 тысяч женского населения), Новосибирской области (104,3 (95% ДИ 102,9 – 105,7) на 100 тысяч населения), Иркутской области (87,0 (95% ДИ 85,7 – 88,3) на 100 тысяч женского населения). Наименьший показатель заболеваемос-

Таблица 2

Распределение заболеваемости женского населения по территориям субъектов СФО (2009–2023 гг.)

Субъекты СФО	Годы		Среднемноголетний уровень (СМУ)	Ранг СМУ	Т пр. (%)
	2009	2023			
	N (95% ДИ)	N (95% ДИ)			
Республика Алтай	12,7 (5,9 – 19,5)	25,1 (15,6 – 34,6)	28,7	9	97,6
Республика Тыва	2,4 (0,0 – 4,8)	10,7 (5,8 – 15,6)	5,5	10	345,8
Республика Хакасия	11,8 (7,8 – 15,9)	31,0 (24,5 – 37,6)	31,6	8	162,7
Алтайский край	47,2 (43,4 – 50,9)	62,8 (58,1 – 67,4)	65,1	6	33,0
Иркутская область	88,7 (83,6 – 93,9)	51,8 (47,8 – 55,9)	87,0	3	-41,6
Красноярский край	43,9 (40,5 – 47,3)	68,4 (64,1 – 72,6)	78,0	4	55,8
Кемеровская область	85,6 (80,8 – 90,3)	68,7 (64,3 – 73,2)	117,5	1	-19,7
Омская область	23,4 (20,4 – 26,3)	26,4 (23,1 – 29,7)	34,7	7	12,8

Окончание таблицы 2

Субъекты СФО	Годы		Среднемноголетний уровень (СМУ)	Ранг СМУ	Т пр. (%)
	2009	2023			
	N (95% ДИ)	N (95% ДИ)			
Новосибирская область	65,4 (61,1 – 69,7)	58,7 (54,7 – 62,6)	104,3	2	-10,2
Томская область	12,8 (9,8 – 15,8)	58,0 (51,5 – 64,4)	65,4	5	353,1

ти за период 2009 – 2023 гг. отмечен в Республике Тыва (5,5 (95% ДИ 4,6 – 6,4) на 100 тысяч женского населения).

Хотя на территории Сибирского федерального округа наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости женского населения ВИЧ-инфекцией, в отдельных ее субъектах сформировалась различная тенденция развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции среди женщин.

Так, например, в Иркутской области заболеваемость женщин сократилась с 88,7 до 51,8 случаев на 100 тысяч женского населения при среднемноголетнем показателе 87,3 на 100 тысяч женского населения (Тсн = 58,4%). Омская область характеризовалась наличием стабильной заболеваемости женщин – среднемноголетний показатель составил 34,9 случаев на 100 тысяч населения, а в динамике заболеваемость незначительно изменилась (с 23,4 до 25,4 случаев на 100 тысяч населения, Тпр. = 8,5%.).

В Республике Тыва наблюдалась выраженная тенденция к росту заболеваемости женского населения – с 2,4 случаев до 10,7 случаев на 100 тысяч населения (Тпр. = 345%).

Уровень заболеваемости во многом определяется качеством мероприятий по раннему выявлению случаев ВИЧ-инфекции. Среди населения СФО, обследованного в целях выявления ВИЧ-инфекции, доля женщин составляет более 50,0% (в 2020 г. – 55,1%, в 2023 г. – 54,4%), а количество ежегодно обследованных женщин возросло с 2 430 210 женщин в 2020 г. до 3 024 369 женщин в 2023 г., при этом доля обследованных лиц среди женского населения также возросла с 26,6% в 2020 г. до 33,7% в 2023 г.

Вместе с тем, несмотря на рост количества обследованных, показатель выявляемости ВИЧ-инфекции среди женщин сократился с 2,6 случаев на 1000 обследованных в 2020 г. до 1,8 случаев на 1000 обследованных женщин в 2023 г.

В СФО за исследованный период выявлено уменьшение количества женщин, обследованных по коду 109 (беременные женщины) более чем на 250 тысяч женщин (рис. 4), при этом показатель выявляемости ВИЧ-инфекции у обследован-

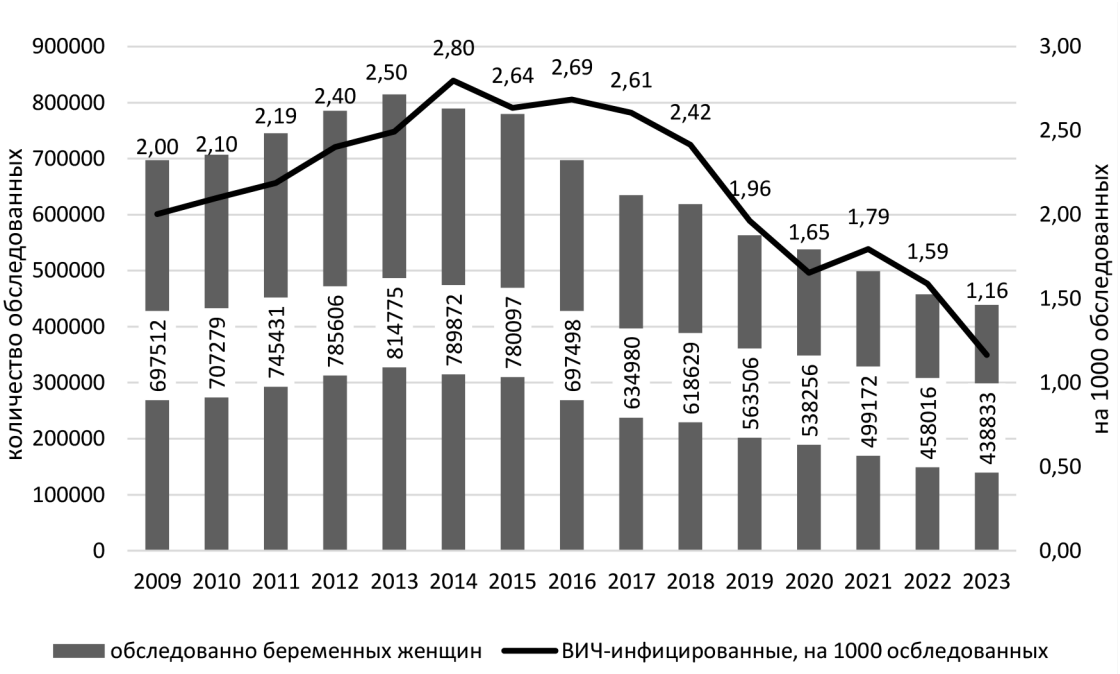

Рис. 4. Количество обследованных беременных женщин (код 109) и динамика показателя выявляемости ВИЧ у беременных в СФО (2009 – 2023 гг.)

ных беременных женщин также сократился с 2,0 в 2009 г. до 1,16 случаев на 1000 обследованных женщин.

Наиболее высоким показатель выявляемости ВИЧ у беременных был в период с 2014 по 2017 г. (2,68 случая на 1000 обследованных). В 3 субъектах СФО к концу наблюдения показатель выявляемости ВИЧ был выше среднего по округу показателя — Алтайский край (2,12 на 1000 обследованных), Кемеровская область (2,09 на 1000 обследованных), Томская область (1,22 на 1000 обследованных). Вместе с тем, в Республике Тыва этот показатель был самым низким — 0,14 случаев на 1000 обследованных.

Количество ВИЧ-инфицированных беременных женщин, завершивших беременность родами, возросло с 1847 случав в 2009 г. до 3595 случаев в 2016 г., после чего ежегодно снижалось, достигнув в концу наблюдения 2554 случая.

Обсуждение

В 2023 г. в 34 субъектах РФ, где проживало 44,6% всего населения страны, показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией превышал среднероссийское значение, из них 7 субъектов находятся в Сибирском федеральном округе: Красноярский край (80,5), Кемеровская (78,45), Иркутская (73,49) области, Алтайский край (72,42), Новосибирская (67,24), Омская (57,72), Томская (54,76) области [8].

В нашем исследовании также была выявлена неоднородность территориального распределения случаев ВИЧ-инфекции у женского населения, к концу периода наблюдения в СФО наиболее высокий уровень заболеваемости был обнаружен у женщин Кемеровской области (68,4), Красноярского края (68,4), Алтайского края (62,8 случаев на 100 тысяч женского населения).

В регионах страны с генерализованной стадией эпидемии ВИЧ-инфекции проживает треть населения (32,8%), хотя в последние 3 года отмечено снижение числа регионов, имеющих более 1% инфицированных ВИЧ среди беременных [9]. Генерализация эпидемии ВИЧ-инфекции в России, наряду с лавинообразным ростом общего числа инфицированных, сопровождается вовлечением в эпидемический процесс всё большего количества женщин [10].

В Европейском регионе ВОЗ в 2023 г. общий показатель заболеваемости составил 8,0 на 100 000 населения у мужчин и 2,9 на 100 000 населения у женщин, а соотношение заболеваемости у мужчин к заболеваемости у женщин составило 2,7 [11].

В нашем исследовании на территории Сибирского федерального округа среднемноголетний показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией женщин был высок и составлял к концу наблюдения 53,2 случая на 100 тысяч женщин, что подчеркивает крайне сложную эпидемиологическую ситуацию в регионе.

Увеличение доли гетеросексуального полового пути передачи ВИЧ в популяции способствует активному вовлечению женского населения в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции [12]. В нашем исследовании, несмотря на отмеченную с 2019 г. тенденцию к снижению уровня заболеваемости женщин ВИЧ-инфекцией с 79,3 до 53,2 случаев на 100 тысяч населения, выявлено увеличение доли женщин среди впервые выявленных случаев с 34,8% в 2009 г. до 46,0% в 2023 г.

В 2023 г. о гетеросексуальных контактах, способствовавших инфицированию ВИЧ, сообщали 77,0% впервые выявленных больных [8].

Полученные нами результаты также свидетельствуют о доминировании гетеросексуального пути передачи ВИЧ в СФО, он составлял 81,6% и был выше, чем в целом по России.

Исследование, проведенное в Республике Татарстан, продемонстрировало изменение возрастной структуры женщин, инфицированных ВИЧ. Так, было отмечено статистически значимое снижение заболеваемости в возрастных группах 18—19 лет (в 5,7 раза), 20—29 лет (в 2 раза) и рост заболеваемости женщин более старших возрастных групп. Заболеваемость женщин возрастной группы 30—39 лет возросла в 7,7 раза, 40—49 лет — в 51,2 раза [13]. С 2001 по 2018 г. произошло увеличение доли женщин в структуре заболеваемости в 2,4 раза. Данная тенденция крайне неблагоприятна в связи с тем, что увеличение доли ВИЧ-инфицированных женщин актуализирует проблему перинатального инфицирования детей [14].

В нашем исследовании на фоне увеличения доли гетеросексуального пути передачи отмечено сокращение заболеваемости девочек-подростков почти в 10 раз с 97,5 до 9,7 случаев на 100 тысяч населения, женщин возрастной группы 18—24 года снизилась в 2,2 раза с 109,4 до 48,4 случая на 100 тысяч женского населения, доля женщин возрастной группы 25—34 года снизилась в 1,6 раза с 150,7 до 94,8 случаев на 100 тысяч женского населения. При этом заболеваемость женщин в возрасте старше 35 лет возросла — в возрастной группе 35—44 года заболеваемость возросла в 2,7 раза, а в возрастных группах старше 45 лет —более чем в 10 раз.

В связи с увеличением среднего возраста инфицированных ВИЧ женщин в России и общей тенденцией демографического процесса в 2019—2021 гг. наблюдалось снижение числа беременностей среди женщин, живущих с ВИЧ [9]. Аналогичную тенденцию мы выявили и в ходе исследования в СФО. Несмотря на значительную долю среди новых случаев ВИЧ-инфекции жен-

щин репродуктивного возраста, количество ВИЧ-инфицированных беременных женщин сокращается, так же, как и выявляемость ВИЧ в этой когорте населения, что свидетельствует в целом о неблагоприятной демографической ситуации среди населения субъектов Сибирского федерального округа.

Заключение

Сибирский федеральный округ характеризовался сложной эпидемиологической ситуацией, на его территории в большей части субъектов заболеваемость населения ВИЧ-инфекцией превышала среднероссийские показатели. Среди новых случаев заболевания растет доля женского населения, а заболеваемость женской популяции ВИЧ-инфекцией остается высокой, несмотря на тенденцию к снижению показателей первичной заболеваемости. Изменилась возрастная структура случаев заболевания среди женщин с увеличением доли лиц старших возрастных групп и снижением доли женщин репродуктивного возраста на фоне увеличения доли полового гетеросексуального пути передачи ВИЧ. Феминизация эпидемии ВИЧ-инфекции в современных условиях требует пересмотра подходов к реализации стратегии противодействия ВИЧ-инфекции на региональном уровне с усилением профилактических программ и мероприятий, способствующих предупреждению распространения инфекции.

Литература

1. Bekker, L.G. The HIV epidemic 40 years on / L.G. Bekker // Nat Rev Microbiol. — 2023. — 21(12). — P.767-768.

2. Stover, J. What Is Required to End the AIDS Epidemic as a Public Health Threat by 2030 / J Stover,., L. Bollinger, J. Izazola et al . // The Cost and Impact of the Fast-Track Approach // PLoS One. — 2016. —9; —11(5).

3. De Lay, P.R., Benzaken A., Karim Q.A., et al. Ending AIDS as a public health threat by 2030: Time to reset targets for 2025 // PLoS Med. — 2021. — 8;—18(6).

4. Abdool Karim Q., Sibeko S., Baxter C. Preventing HIV infection in women: a global health imperative//Clin Infect Dis. 2010.— 15;50 Suppl 3(Suppl 3):S122-9. doi: 10.1086/651483.

5. Глобальная статистика по ВИЧ: информационный бюллетень. // [электронный ресурс] на https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet

6. Левахина, Л.И. ВИЧ-инфекция в Сибирском федеральном округе Российской Федерации / Л.И. Левахина, О.А. Пасечник, А.И. Блох// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2024. — Т. 16, № 4. — С. 107—116.

7. Пасечник, О.А. Динамика и структура смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе в 2006-2015 гг. / О.А. Пасечник, Л.И. Левахина, А.Т. Тюменцев и др. // Журнал инфектологии. — 2017. Т. 9, № 2. — С. 86—92.

8. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова. — № 49. — 2024. Доступно по ссылке: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-49.pdf

9. Ладная, Н.Н. Основные тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции среди женщин в Российской Федерации в 2021 году /Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, В.В. Покровский // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. охрана здоровья матери и ребенка»: — Материалы конференции. — СПб.: «Человек и его здоровье», 2022. — С. 5—13.

10. Хасанова, Г.Р. Анализ факторов риска заражения женщин ВИЧ-инфекцией / Г.Р. Хасанова, Л.М. Мухарямова, С.Т. Аглиуллина и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2017. — Т. 12, № 4. — С. 374—378.

11. HIV/AIDS in the WHO European Region: WHO fact-sheets https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/hiv-aids-in-the-who-european-region.

12. Аглиуллина, С.Т. Многофакторность динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди женщин Республики Татарстан / С.Т. Аглиуллина, Г.Р. Хасанова, Л.М. Мухарямова и др. // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 3. — С. 440—445.

13. Аглиуллина, С.Т. ВИЧ-инфекция у женщин в Республике Татарстан (анализ заболеваемости) / С.Т. Аглиуллина, Г.Р. Хасанова, Ф.И. Нагимова // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: взгляд в будущее: — Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 30-летию ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ». Казань, 19 сентября 2019 года. — Казань: ООО «Практика», 2019. — С. 85—94.

14. Хасанова, Г.Р. Динамика эпидемиологических проявлений ВИЧ-инфекции в гендерном аспекте (на примере Республики Татарстан) / Г.Р. Хасанова, С.Т. Аглиуллина, Л.М. Мухарямова, Ф.И. Нагимова, Г.Н. Хасанова, Х.С. Хаертынов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2020. — 19 (4). — С. 30—37.

References

1. Bekker L.G. The HIV epidemic 40 years on // Nat Rev Microbiol. 2023. 21(12):767-768. doi: 10.1038/s41579-023-00979-y.

2. Stover J., Bollinger L., Izazola J.A., Loures L., DeLay P., Ghys P.D. What Is Required to End the AIDS Epidemic as a Public Health Threat by 2030? The Cost and Impact of the Fast-Track Approach // PLoS One. 2016. 9;11(5):e0154893. doi: 10.1371/journal.pone.0154893.

3. De Lay P.R., Benzaken A., Karim Q.A., et al. Ending AIDS as a public health threat by 2030: Time to reset targets for 2025 // PLoS Med. 2021. 8;18(6):e1003649. doi: 10.1371/journal.

4. Abdool Karim Q., Sibeko S., Baxter C. Preventing HIV infection in women: a global health imperative//Clin Infect Dis. 2010. 15;50 Suppl 3(Suppl 3):S122-9. doi: 10.1086/651483.

5. Global HIV statistics : an information bulletin. Available on https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet

6. Levakhina L.I., Blokh A.I., Pasechnik O.A. HIV infection in the Siberian Federal District of the Russian Federation. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2024;16(4):107-116. (In Russ.) https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-107-116

7. Pasechnik O.A., Levahina L.I., Tyumentsev A.T., Pitsenko N.D. Dynamics and structure of mortality of patients with HIV infection in the Siberian federal district in 2006—2015. Journal Infectology. 2017; 9 (2): 86-92. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-86-92

8. Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV infection: newsletter No. 49. 2024. Available via the link: http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-49.pdf

9. Ladnaya N.N., Sokolova E.V., Pokrovsky V.V. The main trends in the development of the HIV epidemic among women

in the Russian Federation in 2021 // International scientific and practical Conference "Topical issues of HIV infection. maternal and child health protection": Materials of the conference — St. Petersburg: "Man and his health", 2022, pp. 5-13.

10. Khasanova G.R., Mukharyamova L.M., Agliullina S.T., and others. Analysis of risk factors for HIV infection in women // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2017. Vol. 12, No. 4. pp. 374-378. doi: 10.14300/mnnc.2017.12104.

11. Agliullina S.T., Khasanova G.R., Nagimova F.I., Stavropolskaya L.V. Analysis of HIV-infection incidence in women in the Tatarstan Republic // Kazan medical journal. 2016; 97(2) :283-287. doi: 10.17750/KMJ2016-283

12. HIV/AIDS in the WHO European Region: WHO fact-sheets https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/hiv-aids-in-the-who-european-region

13. Agliullina S.T., Khasanova G.R., Nagimova F.I. HIV infection in women in the Republic of Tatarstan (morbidity analysis) // Current issues of HIV infection: a look into the future : A collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 30th anniversary of the State University "RCPB AIDS and FROM the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan", Kazan, 19 September 2019. Kazan: Praktika Limited Liability Company, 2019. pp. 85-94.

14. Khasanova G.R., Agliullina S.T., Mukharyamov L.M., Nagimova F.I., Khasanova G.N., Khaertynov Kh.S. Dynamics of Epidemiological Manifestations of HIV Infection in the Gender Aspect (on the Example of the Republic of Tatarstan). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (4):30-37. (In Russ.) https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-30-37

Авторский коллектив:

Левахина Лидия Игоревна — врач-эпидемиолог Омского научно-исследовательского института природно-очаговых инфекций; тел.: 8(3812)65-13-77, e-mail: lid3846@yandex.ru

Пасечник Оксана Александровна — главный научный сотрудник Омского научно-исследовательского института природно-очаговых инфекций, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Омского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел. 8(3812)65-13-77, e-mail: opasechnik@mail.ru

Блох Алексей Игоревич — врач-эпидемиолог Омского научно-исследовательского института природно-очаговых инфекций, доцент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3812)65-13-77, e-mail: blokh_ai@oniipi.org

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-141-151

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВЭБ И ВГЧ6В: ВЛИЯНИЕ НА ВИРУСНУЮ НАГРУЗКУ ПРИ КО-ИНФЕКЦИИ

Е.Н. Филатова, Н.А. Сахарнов, Н.А. Суслов, М.И. Попкова, Н.Н. Зайцева, О.В. Уткин

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

Molecular genetic diversity of EBV and HHV6V: impact on viral load in coinfection

E.N. Filatova, N.A. Sakharnov, N.A. Suslov, M.I. Popkova, N.N. Zaitseva, O.V. Utkin
Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель: исследовать молекулярно-генетическое разнообразие вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В в аспекте его влияния на содержание ДНК возбудителей у детей при ко-инфицировании.

Материалы и методы: обследованы 246 детей с симптомами мононуклеозподобного синдрома и 118 детей-вирусоносителей без клинических признаков заболевания. С помощью иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции и полимеразной цепной реакции в реальном времени установлен этиологический агент заболевания у детей с мононуклеозподобным синдромом, носительство вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В у здоровых детей, определено содержание ДНК вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В в лейкоцитах периферической крови. вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В осуществляли на основании аминокислотной последовательности фрагмента белка LMP-1 вируса Эпштейна — Барр и нуклеотидной последовательности фрагмента гена U90 вируса герпеса человека 6В.

Результаты: вирус Эпштейна — Барр и вирус герпеса человека 6В (манифестная ко-инфекция или здоровое вирусоносительство) обнаружены у 31% детей с мононуклеозподобным синдромом и 34% здоровых детей соответственно. Выявлена циркуляция 4 геновариантов вируса Эпштейна — Барр (B95-8, NC, China-1 и MEDneg) и 4 геновариантов вируса герпеса человека 6В (GV1a, GV2a, GV2b и GV2e) у детей с моноинфекцией, 11 сочетаний геновариантов вирусов при ко-инфицировании. Среди геновариантов вируса Эпштейна — Барр доминировали B95-8 и NC, среди вируса герпеса человека 6В — GV2b и GV2e. У детей с мононуклеозподобным синдромом установлено снижение содержания ДНК вируса Эпштейна — Барр в лейкоцитах крови на 230—276 копий/10^5 клеток при ко-инфицировании геновариантом ВЭБ/B95-8 и любым из установленных геновариантов ВГЧВ по сравнению с моноинфекцией. При ко-инфицировании геновариантом ВЭБ/B95-8 и геновариантами ВГЧ6В/GV2b или ВГЧ6В/GV2e также наблюдали снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В на 1,3 копий/10^5 клеток. В случаях ВЭБ/B95-8 + ВГЧ6В/GV1a и ВЭБ/B95-8 + ВГЧ6В/GV2e ко-инфекции у детей с мононуклеозподобным синдромом установлена линейно-логарифмическая

Abstract

Aim. The aim of the study was to investigate molecular genetic diversity of Epstein-Barr virus (EBV) and human herpes virus 6B (HHV6B) and its influence on viral load in children of Nizhny Novgorod region during co-infection.

Materials and methods. 246 children with mononucleosis-like syndrome (MLS) and 118 healthy virus-carriers were examined. Based on serological and PCR studies, etiological agent in children with MLS and EBV and/or HHV6B carriage in healthy children were established, EBV and/or HHV6V DNA content in blood leukocytes was determined. EBV and HHV6B genotyping was performed based upon amino acid sequence of EBV LMP-1 protein fragment and nucleotide sequence of HHV6B U90 gene fragment.

Results. EBV + HHV6B manifest coinfection or healthy carriage was detected in 31% of children with MLS and 34% of healthy children, respectively. Circulation of 4 EBV genovariants (B95-8, NC, China-1, and MEDneg) and 4 HHV6B genovariants (GV1a, GV2a, GV2b, and GV2e) was detected under monoinfection, 11 combinations of virus genovariants — under coinfection. Under monoinfection and coinfection, EBV/B95-8, EBV/NC, HHV6B/GV2b and HHV6B/GV2e genovariats dominated. In children with MLS, EBV DNA content decreased by 230-276 copies/10^5 cells under EBV/B95-8 coinfection compared to monoinfection regardless of HHV6B genovariants. Under EBV/B95-8 + HHV6B/GV2b or EBV/B95-8 + HHV6B/GV2e coinfection HHV6B viral load decreased by 1.3 copies/10^5 cells. Under EBV/B95-8 + HHV6B/GV1a and EBV/B95-8 + HHV6B/GV2e coinfection HHV6B and EBV DNA content interconnected in linear-logarithmic manner.

Conclusion. Molecular genetic polymorphism of EBV and HHV6B influenced on viral DNA content in blood leukocytes of children with MLS during coinfection.

зависимость между содержанием ДНК вируса герпеса человека 6В и вируса Эпштейна — Барр.

Заключение: установлено влияние молекулярно-генетического полиморфизма вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В на содержание ДНК вирусов в лейкоцитах крови детей с мононуклеозподобным синдромом при ко-инфекции.

Ключевые слова: *вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека 6В, ко-инфекция, молекулярно-генетический полиморфизм, геновариант, вирусная нагрузка.*

Key words: *Epstein-Barr virus, EBV, human herpes virus 6B, HHV6B, coinfection, molecular genetic polymorphism, genovariant, viral load.*

Введение

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ, *Lymphocryptovirus humangamma4*) и вирус герпеса человека 6В (ВГЧ6В, *Roseolovirus humanbeta6b*) — одни из наиболее распространенных представителей семейства *Orthoherpesviridae*, поражающих человека. Оба вируса персистируют в лимфоцитах, клетках эпителия носоглотки и слюнных желез [1, 2]. Оба вируса способны внедряться в геном пораженных клеток в виде эписомы (ВЭБ) или путем интеграции в область теломер хромосом (ВГЧ6В), формируя пожизненную инфекцию, которая большую часть времени протекает в латентной форме [1, 3—5].

Распространенность ВЭБ и ВГЧ6В среди населения крайне высока. Первичное инфицирование, как правило, происходит в раннем детском возрасте, различные клинические проявления инфекции наблюдаются преимущественно у детей. По данным отечественных исследователей, среди взрослых здоровых лиц антитела к ВЭБ обнаруживают у 85—100% обследованных [6], антитела к ВГЧ6В — у 78—93% индивидов [7]. У детей с мононуклеозподобным синдромом (МПС) или ОРВИ в качестве этиологического агента заболевания определяют ВЭБ в 23—53% случаев, ВГЧ6В — в 23—92% случаев [8—12]. Высока частота встречаемости микст-инфекций, наиболее распространенной (5—45%) из которых является ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекция [7, 8, 11—13]. Результаты зарубежных исследований согласуются с выводами отечественных авторов [14, 15].

Первичное инфицирование в детском возрасте и/или последующая реактивация ВЭБ- и ВГЧ6В-инфекции чаще всего проявляются в виде МПС, ОРВИ, лихорадки неясного генеза или протекают бессимптомно [1, 7]. Регистрируемые клинические проявления ВЭБ- и ВГЧ6В-инфекции во многом схожи и включают в себя острый тонзиллит, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, синдром интоксикации, синдром цитолиза и изменения лейкоцитарной формулы. Данные научной литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что проявления лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и тонзиллита в большей степени ассоциированы с ВЭБ-инфекцией [8, 12, 16], однако характерные клинические признаки наблюдают при инфицировании обоими вирусами, а различия по большей части заключаются в степени их выраженности и частоте встречаемости [8—10, 13].

Сведения о взаимном влиянии ВЭБ и ВГЧ6 на активность друг друга, а также клиническое течение заболеваний при ко-инфекции противоречивы и отрывочны. На моделях клеточных культур продемонстрировано, что продукты некоторых генов ВГЧ6В, таких как *U90*, могут являться кофакторами реактивации латентной ВЭБ-инфекции [17]. Установлено кратное возрастание уровня экспрессии генов ВЭБ на фоне относительно стабильной картины низкой экспрессии генов ВГЧ6В при экспериментальном ко-инфицировании клеток [18]. Белки ВЭБ, в свою очередь, способны реактивировать интегрированные в геном человека бета-герпес-вирусы [19]. Вместе с тем, у пациентов с МПС и ОРВИ концентрация ВЭБ и ВГЧ6В в крови и плазме крови в случае ко-инфекции была ниже, чем у пациентов с моноинфекцией [12, 20].

Разнообразие наблюдаемых эффектов взаимодействия 2 вирусов может быть обусловлено их молекулярно-генетической неоднородностью. Известно, что полиморфизм гена *LMP-1* ВЭБ и его белкового продукта, лежащий в основе одной из наиболее распространенных внутривидовых классификаций вируса [21], обусловливает отличия трансформирующего потенциала вариантов ВЭБ и их способность регулировать процессы пролиферации и апоптоза клеток [22—24]. Ген *U90* ВГЧ6В блокирует активатор транскрипции STAT2, что лежит в основе невосприимчивости ВГЧ6В-инфицированных клеток к действию интерферона I типа [25]. Результаты наших исследований демонстрируют, что молекулярно-генетический полиморфизм гена *U90* ассоциирован с различиями в клинико-лабораторном течении МПС, а также вирусной нагрузке ВГЧ6В в лейкоцитах крови пациентов (полученные ранее данные направлены в печать). Изучение особенностей течения ВЭБ + ВГЧ6 ко-инфекции с учетом молекулярно-генетического разнообразия 2 вирусов является актуальной задачей современной медико-биологической науки.

Цель исследования — изучение влияния геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В на показатели вирусной нагрузки при ко-инфекции у детей с МПС.

Материалы и методы исследования

Характеристика групп исследования

Обследованы 246 детей 1—17 лет с клиническими и лабораторными признаками инфекционного мононуклеоза и МПС, находившихся на лечении в Детской инфекционной больнице № 8 г. Нижнего Новгорода и Инфекционной клинической больнице № 23 г. Нижнего Новгорода. Во всех случаях была установлена среднетяжелая форма течения заболевания. Этиологическую расшифровку проводили с использованием методов ИФА, ПЦР и ПЦР-РВ. Серологические исследования выполнялись на базе клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций г. Нижнего Новгорода. ПЦР-исследования для детекции уровня ДНК ВЭБ и ВГЧ6В и последующее генотипирование образцов проводились в лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (ННИИЭМ) им. академика И.Н. Блохиной.

На основании содержания ДНК ВЭБ и/или ВГЧ6В в исследованных образцах обследованные дети с МПС были разделены на 3 группы сравнения (табл. 1): ВЭБ, ВГЧ6В и ВЭБ + ВГЧ6. Пациенты, в лейкоцитах крови которых не было выявлено ДНК ВЭБ и/или ВГЧ6, в дальнейшем были исключены из исследования. В качестве групп сравнения использовали 118 практически здоровых детей-вирусоносителей 2—16 лет без клинических и лабораторных признаков МПС, проходивших диспансеризацию в ООО «НИКА СПРИНГ НН» (г. Нижний Новгород) и ООО «Тонус Кроха и семейная Стоматология» (г. Нижний Новгород). Разделение здоровых детей на 3 группы сравнения выполняли аналогично разделению детей с МПС.

Соблюдение этических требований

В соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) родителями или опекунами детей, принявших участие в исследовании, было дано информированное согласие. Согласие было получено лечащими врачами медицинских организаций. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (протокол №3 от 11.11.2021).

Выделение тотальной ДНК

Материалом для исследования явились остаточные образцы цельной периферической крови, полученные в медицинских учреждениях в первые 3 дня госпитализации или в рамках диспансеризации детей, с целью выполнения стандартных диагностических процедур. Из образцов крови с применением реагента «Гемолитик» (ЦНИИЭ, Россия) выделяли фракцию лейкоцитов. Далее с применением набора реагентов «РИБО-преп» (ЦНИИЭ, Россия) проводили экстракцию тотальной ДНК.

Дифференциальная детекция ДНК ВЭБ и ВГЧ6В

Выявление ДНК ВЭБ и ВГЧ6, а также определение их содержания в лейкоцитах периферической крови проводили с использованием набора «Амплисенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ЦНИИЭ, Россия). Для дифференциальной детекции

Таблица 1

Половозрастная характеристика групп исследования

Группа сравнения	Дети с МПС	Здоровые дети-вирусоносители
ВЭБ	N = 42 (17 ± 2%) чел. М 20 чел., Ж 22 чел. 10,0 [5,0, 15,0] лет	N = 8 (7 ± 2%) чел. М 4 чел., Ж 4 чел. 6,5 [5,3, 7,0] лет
ВГЧ6В	N = 84 (34 ± 3%) чел. М 44 чел., Ж 40 чел. 4,0 [3,0, 10,0] лет	N = 48 (41 ± 5%) чел. М 30 чел., Ж 18 чел. 6,0 [4,0, 7,3] лет
ВЭБ-ВГЧ6В	N = 76 (31 ± 3%) чел. М 46 чел., Ж 30 чел. 4,0 [2,0, 7,0] лет	N = 40 (34 ± 4%) чел. М 18 чел., Ж 22 чел. 5,0 [3,8, 6,3] лет
Другое (далее исключены из исследования)	N = 44 (18 ± 2%) чел. М 26 чел., Ж 18 чел. 8,0 [3,0, 12,0] лет	N = 22 (18 ± 4%) чел. М 14 чел., Ж 8 чел. 7,0 [6,0, 9,8] лет
Всего	N = 246 (100%) чел.	N = 118 (100%) чел.

Количество человек в группах исследования выражено в процентных долях, возраст указан в виде медианы, первого и третьего квартилей.

ВГЧ6А и ВГЧ6В проводили ПЦР-анализ (патент РФ № RU2805956C1), определяя фрагменты гена *U90* длиной 206 (ВГЧ6А) или 431 (ВГЧ6В) н.о. [26].

Типирование ВЭБ и ВГЧ6В

В целях установления геновариантов ВЭБ (типирование) методом ПЦР проводили амплификацию С-концевого фрагмента гена *LMP-1* размером 602 н.о. (координаты фрагмента 167704-168305 н.о. в последовательности NCBI NC_007605.1) с применением оптимизированного ранее протокола исследования [27]. Для типирования ВГЧ6В использовали фрагмент гена *U90* длиной 431 н.о. (координаты фрагмента 136206—136636 н.о. в последовательности NCBI AF157706.1), наработанный на предыдущем этапе.

Экстракцию амплифицированных фрагментов из геля и их очистку проводили с использованием комплекта реагентов «ФБиоГель» (Фрактал Био, Россия). Терминирующую реакцию выполняли с применением набора реагентов «Big Dye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit» (Applied Biosystems, США). Расшифровку нуклеотидных последовательностей фрагментов осуществляли методом секвенирования по Сэнгеру на аппарате AB-3500 genetic analyzer с использованием оригинального программного обеспечения «3500 Data Collection Software Version 1.0» (Applied Biosystems, США).

Дальнейший анализ расшифрованных последовательностей выполняли с использованием свободно распространяемого программного обеспечения «Unipro UGENE v 49.1» (Unipro, Россия, лицензия GNU GPL v2) и скриптового языка R v 4.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия, лицензия GNU GPL v2) с использованием пакетов ape 5.7-1, Biostrings 3.1, msa 4.2-36. Типирование ВЭБ осуществляли на основании наличия замен в аминокислотной последовательности С-концевого фрагмента белка LMP-1 в позициях 229, 306, 312, 322, 334, 338, 344 а.к. и наличия *CAO*-делеции в позиции 345-354 а.к. [21]. Для получения аминокислотной последовательности выполняли трансляцию нуклеотидной последовательности согласно стандартному коду. Типирование ВГЧ6В осуществляли согласно разработанной ранее авторской классификации на основании наличия сигнатурных замен в нуклеотидной последовательности фрагмента гена *U90* в позициях 136505, 136507, 136522, 136524, 136568. В случае коинфекции геноварианты вирусов указывали как «геновариант ВЭБ + геновариант ВГЧ6В».

Статистический анализ и моделирование

Статистический анализ выполняли в программной среде R с использованием пакетов epitools 0.5—10.1 и stats 4.3.1. Иллюстрации выполнены с применением пакета ggplot2 3.5.1. Количественные величины описывали с указанием медианы, первого и третьего квартилей, качественные — с указанием процентной доли и стандартного отклонения процентной доли. Различия значений количественных переменных в группах сравнения оценивали с применением критерия Манна — Уитни, различия частот качественных переменных — точного критерия Фишера. При расчете уровня статистической значимости применяли поправку Бенджамини — Хохберга. Различия приводили с указанием разницы положения распределения (Δ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Взаимосвязь между значениями содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6 оценивали путем построения линейно-логарифмической модели. Значимость коэффициентов модели оценивали с использованием t-критерия, значимость модели — путем оценки степени падения дисперсии зависимой переменной.

Результаты исследования

Молекулярно-генетическое разнообразие ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС

Исследована встречаемость ВЭБ, ВГЧ6В и их геновариантов у детей с МПС и вирусоносителей (см. табл. 1). Среди пациентов с манифестным МПС ВГЧ6В был обнаружен у 65% детей, ВЭБ — у 48%. У 31% детей, госпитализированных с симптомами МПС, была выявлена ВЭБ+ВГЧ6 ко-инфекция. В 18% случаев при МПС ДНК ВЭБ и ВГЧ6В не детектировалась. Среди клинически здоровых детей носительство ВГЧ6В было выявлено у 75% обследованных, носительство ВЭБ — у 41% обследованных. Здоровое носительство 2 вирусов одновременно наблюдали у 34% обследованных. У 18% здоровых детей носительство ВЭБ и/или ВГЧ6В установлено не было. Статистически значимых различий частоты обнаружения ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и здоровых детей-вирусоносителей выявлено не было.

Среди детей с МПС, обусловленным ВЭБ-инфекцией, выявлено 4 геноварианта вируса: B95-8, China-1, NC и MEDneg (табл. 2). Доминирующим являлся геновариант B95-8, вторым наиболее распространенным геновариантом был NC. Среди здоровых носителей ВЭБ с равной частотой выявлялись только 2 геноварианта: B95-8 и NC. При ВГЧ6В-моноинфекции у детей с МПС обнаружена циркуляция 4 геновариантов ВГЧ6В: GV1a, GV2a, GV2b и GV2e. Геноварианты GV2b и GV2e являлись доминирующими. Среди здоровых носителей ВГЧ6В пейзаж геновариантов вируса был схожий, но не было выявлено случаев носительства геноварианта GV2a.

Таблица 2

Частота обнаружения геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и детей-вирусоносителей

Геновариант	Количество человек	
	дети с МПС	дети-вирусоносители
ВЭБ инфекция/клинически здоровое носительство		
B95-8	28 (66,7 ± 7,3%)	4 (50,0 ± 17,7%)
China-1	4 (9,5 ± 4,5%)	Не обнаружено
NC	8 (19,0 ± 6,1%)	4 (50,0 ± 17,7%)
MEDneg	2 (4,8 ± 3,3%)	Не обнаружено
ВГЧ6В инфекция/клинически здоровое носительство		
GV1a	6 (7,2 ± 2,8%)	4 (8,3 ± 4,0%)
GV2a	2 (2,4 ± 1,7%)	Не обнаружено
GV2b	38 (45,2 ± 5,4%)	20 (41,7 ± 7,1%)
GV2e	38 (45,2 ± 5,4%)	24 (50,0 ± 7,2%)
ВЭБ+ВГЧ6В ко-инфекция/клинически здоровое носительство		
B95-8 + GV1a	10 (13,2 ± 3,9%)	2 (5,0 ± 3,5%)
B95-8 + GV2a	Не обнаружено	2 (5,0 ± 3,5%)
B95-8 + GV2b	16 (21,0 ± 4,7%)	6 (15,0 ± 5,7%)
B95-8 + GV2e	18 (23,7 ± 4,9%)	6 (15,0 ± 5,7%)
China-1 + GV2b	10 (13,2 ± 3,9%)	Не обнаружено
China-1 + GV2e	6 (7,9 ± 3,1%)	4 (10,0 ± 4,7%)
NC + GV2a	2 (2,6 ± 1,9%)	Не обнаружено
NC + GV2e	10 (13,2 ± 3,9%)	12 (30,0 ± 7,3%)
MEDneg + GV1a	Не обнаружено	2 (5,0 ± 3,5%)
MEDneg + GV2b	2 (2,6 ± 1,9%)	2 (5,0 ± 3,5%)
MEDneg + GV2e	2 (2,6 ± 1,9%)	4 (10,0 ± 4,7%)

Среди пациентов с МПС и клинически здоровых вирусоносителей, ко-инфицированных ВЭБ и ВГЧ6В, выявлено 11 комбинаций геновариантов 2 вирусов (см. табл. 2). В обеих группах сравнения наиболее часто выявляли комбинации доминирующих геновариантов вирусов: ВЭБ/B95-8, ВЭБ/NC, ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e.

Статистически значимых различий частоты обнаружения геновариантов вирусов и их комбинаций, представленных у детей с МПС и клинически здоровых детей-вирусоносителей, не выявлено.

Влияние молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ и ВГЧ6В на содержание ДНК вирусов в лейкоцитах крови

Для изучения влияния генетического полиморфизма ВЭБ и ВГЧ6В на вирусную нагрузку сравнивали содержание ДНК ВЭБ и ВГЧ6В у пациентов с микст-инфекцией и пациентов с моноинфекцией, инфицированных теми же геновариантами (рис. 1). В сравнительный анализ не вошли малочисленные группы пациентов ($n < 6$).

При МПС, обусловленном геновариантом ВЭБ B95-8, ко-инфицирование ВГЧ6В сопровождалось снижением содержания ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови. У пациентов с ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV1a ко-инфекцией вирусная нагрузка ВЭБ была снижена в 2,2 раза ($\Delta = 271$, ДИ = 48 – 932 копий/10^5 клеток, $p = 0{,}023$), у пациентов с ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2b – в 3,3 раза ($\Delta = 230$, ДИ = 42 – 828 копий/10^5 клеток, $p = 0{,}016$), у пациентов с ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e – в 3,0 раза ($\Delta = 276$, ДИ = 38 – 859 копий/10^5 клеток, $p = 0{,}016$) по сравнению с пациентами, инфицированными только геновариантом ВЭБ/B95-8 (моноинфекция).

У пациентов с ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2b и пациентов с ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e также выявлено снижение содержания ДНК ВГЧ6В по сравнению с детьми с МПС, вызванным ВГЧ6В GV2b и GV2e соответственно. У детей с ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2b ко-инфекцией вирусная нагрузка ВГЧ6В была снижена в 3,3 раза ($\Delta = 1{,}3$, ДИ = 0,3 – 3,0 копий/10^5 клеток, $p = 0{,}016$), у пациентов с ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекцией – в 4,1 раза ($\Delta = 1{,}3$, ДИ = 0,3 – 2,3 копий/10^5 клеток, $p = 0{,}016$).

У пациентов с МПС, вызванным ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекцией, включающей другие сочетания геновариантов вирусов, различий в содержании ДНК ВЭБ и/или ВГЧ6В по сравнению с детьми с моноинфекцией выявлено не было. Кроме того, не

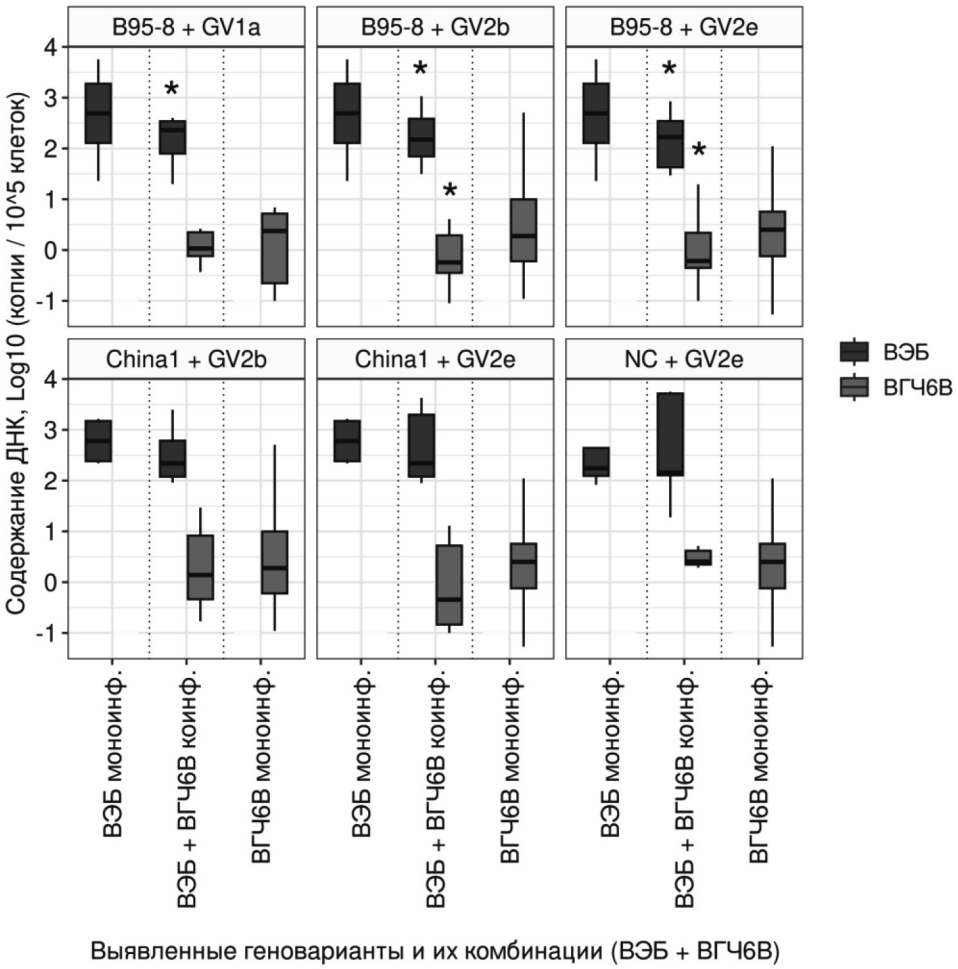

Рис. 1. Содержание ДНК ВЭБ и ВГЧ6В у пациентов с моноинфекцией и микст-инфекцией в зависимости от геноварианта вирусов: * — статистически значимые различия по сравнению с ВЭБ- или ВГЧ6В-моноинфекцией, $p<0,05$

выявлено статистически значимых различий в содержании ДНК ВЭБ и ВГЧ6В между пациентами с ко-инфекцией, обусловленной разными геновариантами 2 вирусов.

У клинически здоровых носителей ВЭБ и ВГЧ6В содержание ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови составило 3,6 [0,7, 7,5] копий/10^5 клеток, содержание ДНК ВГЧ6В — 1,9 [1,2, 4,5] копий/10^5 клеток. Отличий вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В у клинически здоровых носителей, инфицированных разными геновариантами вирусов, не было выявлено как при моно-, так и при смешанном носительстве.

Взаимосвязь между содержанием ДНК ВЭБ и ВГЧ6В

У детей с МПС, обусловленным ВЭБ + ВГЧ6В коинфекцией, инфицированных геновариантом ВЭБ B95-8, установлена линейно-логарифмическая зависимость содержания ДНК 2 вирусов в лейкоцитах крови. При этом степень выраженности взаимозависимости была обусловлена ко-инфицирующим геновариантом ВГЧ6В (табл. 3, рис. 2).

У детей с МПС, обусловленным ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV1a или ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e коинфекцией, установлено снижение содержания ДНК ВГЧ6В с замедляющейся скоростью при возрастании содержания ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови (и наоборот). При этом у пациентов, коинфицированных геновариантом ВГЧ6В GV2e, снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В было более выражено. Согласно представленным моделям, при ко-инфицировании ВГЧ6В GV2e повышение вирусной нагрузки ВЭБ на 1% сопровождалось снижением содержания ДНК ВГЧ6В на 3,1 копий/10^5 клеток, в то время как при ко-инфицировании ВГЧ6В GV1a — на 0,7 копий/10^5 клеток (см. табл. 3). При этом степень падения дисперсии в модели взаимосвязи вирусных нагрузок при ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекции была почти в 2 раза ниже, чем в модели при ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV1a ко-инфекции, что свидетельствует о наличии неучтенных в модели факторов, влияющих на переменные.

Для детей с МПС, обусловленным ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2b ко-инфекцией, взаимозависимость

Таблица 3

Моделирование взаимосвязи вирусной нагрузки ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС, обусловленным ВЭБ+ВГЧ6В ко-инфекцией

Геноварианты ВЭБ + ВГЧ6В	Формула модели	Уровень значимости коэффициентов*	Оценка степени падения дисперсии
B95-8 + GV1a	[ВГЧ6В]** = 4,7 − 0,7 x ln([ВЭБ])	p0 < 0,001 p1 = 0,001	F = 24,5; R^2 = 0,75; p = 0,001
B95-8 + GV2b	[ВГЧ6В] = 1,5 − 0,0 x ln([ВЭБ])	p0 = 0,005 p1 = 0,444	F = 0,62; R^2 = 0,04; p = 0,444
B95-8 + GV2e	[ВГЧ6В] = 18,7 − 3,1 x ln([ВЭБ])	p0 = 0,003 p1 = 0,008	F = 9,02; R^2 = 0,36; p = 0,008

* p0 — уровень статистической значимости константы 0, p1 — уровень статистической значимости коэффициента независимой переменной 1;
** [ВГЧ6В], [ВЭБ] — содержание ДНК ВГЧ6В, ВЭБ в лейкоцитах периферической крови (копий / 10^5 клеток).

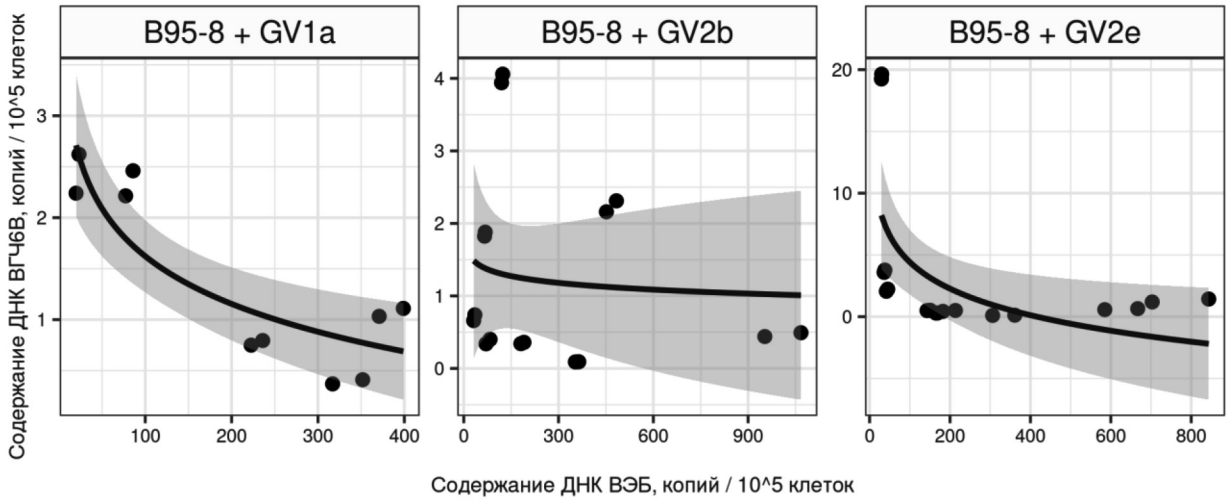

Рис. 2. Линейно-логарифмическая взаимозависимость содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и ВЭБ+ВГЧ6В ко-инфекцией. Сплошной линией обозначена линия аппроксимации модели, серой областью отображен 95 доверительный интервал ее расположения

содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6В в лейкоцитах крови установлена не была (см. табл. 3, рис. 1).

Обсуждение

Нами продемонстрирована высокая частота одновременного выявления ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и клинически здоровых детей-вирусоносителей в Нижегородской области. Ко-инфицирование или здоровое носительство 2 вирусов было обнаружено более чем у трети обследованных детей, что свидетельствует о необходимости детального изучения особенностей взаимодействия 2 вирусов в инфицированном организме и их влияния на течение заболевания.

Следует отметить неравнозначность вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС как при ко-инфицировании, так и в случаях моноинфекции, в то время как содержание ДНК ВЭБ составляло сотни и тысячи копий, содержание ДНК ВГЧ6В колебалось в пределах 10, в редких случаях достигая 100 копий/10^5 клеток. Количественное определение содержания ДНК 2 вирусов имеет диагностическое значение, поскольку позволяет различать латентную и манифестную формы герпес-вирусной инфекции, однако пограничное значение вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В еще не установлено и может варьировать в зависимости от анализируемого биоматериала и используемых тест-систем [7, 28, 29]. При исследовании лейкоцитов периферической крови пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом для дифференциации латентной и манифестной форм инфекции нами предложено пороговое значение содержания ДНК ВЭБ 41 копия/10^5 клеток (1,60 lg копий/10^5 клеток) [29]. В отношении ВГЧ6В пороговые значения не определены, но установлено, что у детей с инфекционной патологией содержание ДНК ВГЧ6А/В (видовая дифференциация вируса не проводилась) более 1,86 lg копий/10^5 клеток встречается достоверно чаще [30]. Полученные нами данные свидетель-

ствуют о том, что сравнительно небольшие (1 – 2 копии/10^5 клеток) изменения содержания ДНК ВГЧ6В в крови могут иметь клиническое значение, что расширяет возможности интерпретации результатов лабораторного тестирования пациентов с МПС на наличие ДНК ВГЧ6В.

Исследование молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ и ВГЧ6В показало, что среди детей Нижегородского региона пейзаж геновариантов обоих вирусов при ко-инфицировании соответствовал таковому при моноинфекции. Частота комбинаций геновариантов 2 вирусов при ко-инфицировании была обусловлена распространенностью этих геновариантов в популяции. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют значимые свидетельства предрасположенности определенных геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В к формированию микст-инфекций. Однако клинические проявления микст-инфекции зависят от молекулярно-генетического профиля ВЭБ и ВГЧ6В.

Снижение вирусной нагрузки ВЭБ при ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекции выявлено только у детей, инфицированных геновариантом ВЭБ B95 8, при этом снижение содержание ДНК ВЭБ не зависело от генoварианта ВГЧ6В. В среднем наблюдаемое снижение вирусной нагрузки ВЭБ составило 259 копий/10^5 клеток (2,41 lg копий/10^5 клеток) – 52% от содержания ДНК ВЭБ при моноинфекции. Дополнительно выявленное снижение содержания ДНК ВЭБ превышает установленный порог дифференциации латентной и манифестной ВЭБ-инфекции 1,60 lg копий/10^5 клеток. Таким образом, различие манифестной и латентной ВЭБ-инфекции в присутствии ВГЧ6В на основании показателей вирусной нагрузки может быть затруднено. Снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В при ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекции было выявлено у детей, инфицированных ВЭБ/B95-8 и одним из доминирующих геновариантов ВГЧ6В: GV2b или GV2e. Снижение количества ДНК составило 1,3 копий/10^5 клеток (в среднем от 50 до 70% содержания ДНК ВГЧ6В при моноинфекции).

Таким образом, в зависимости от молекулярно-генетического полиморфизма ВЭБ и ВГЧ6В, ко-инфицирование двумя вирусами может сопровождаться выраженным (более 50%) снижением содержания их ДНК в лейкоцитах периферической крови, что может влиять на клиническую картину заболевания. Кроме того, полученные результаты подчеркивают необходимость использования количественных тест-систем с высокой разрешающей способностью для оценки динамики вирусной нагрузки ВГЧ6В в клинической и лабораторной практике. Недостаточная чувствительность тест-систем может приводить к недооценке количества случаев ВГЧ6В ко-инфицирования в присутствии ВЭБ.

Моделирование взаимосвязи вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В продемонстрировало, что способность 2 вирусов воздействовать на уровень репликации друг друга также зависит от их молекулярно-генетических характеристик. Согласно построенным моделям, в случае ко-инфицирования геновариантами ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV1a и ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV1b существует обратная зависимость между показателями содержания ДНК 2 вирусов: увеличение вирусной нагрузки одного вируса сопровождается снижением вирусной нагрузки второго вируса. При этом самое распространенное среди детей Нижегородской области сочетание ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e было ассоциировано с наиболее выраженным снижением вирусной нагрузки ВГЧ6В при ко-инфекции с ВЭБ. Следует отметить, что зависимость между содержанием ДНК ВЭБ и ВГЧ6В не обнаружена в случае сочетания ВЭБ/B95-8 и другого доминирующего генoварианта ВГЧ6В – GV2b. Наблюдаемые различия взаимного влияния геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В, наряду с характеристиками построенных моделей, свидетельствуют о сложном характере взаимодействия 2 вирусов, результат которого зависит не только от их молекулярно-генетического разнообразия, но и других факторов, не учтенных в текущем исследовании. Полученные данные о влиянии геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В на концентрацию 2 вирусов в лейкоцитах крови при ко-инфекции объясняют различия результатов экспериментальных и клинических исследований, описанных в научной литературе.

Заключение

Изучено молекулярно-генетическое разнообразие ВЭБ и ВГЧ6В при ко-инфекции у детей с МПС в Нижегородской области. Показано, что при ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекции вирусы могут оказывать влияние на содержание ДНК друг друга. Характер влияния и степень его выраженности зависят от молекулярно-генетических свойств вирусов. Установлено, что ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV1a ко-инфекция сопровождается снижением содержания ДНК ВЭБ, а ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2b и ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекция – снижением содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6В. Для случаев ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV1a и ВЭБ/B95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекции установлено наличие линейно-логарифмической зависимости содержания ДНК ВГЧ6В от содержания ДНК ВЭБ. Полученные результаты подчеркивают значимость исследования молекулярно-генетического полиморфизма вирусов для правильной интерпретации результатов лабораторных исследований у пациентов с МПС.

Литература

1. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease // Cell. 2022; 185(20): 3652 – 3670.

2. Leung A.K.-C., Lam J.M.-C., Barankin B et al. Roseola Infantum: An Updated Review // Curr Pediatr Rev. 2024; 20(2): 119—128.

3. Aimola G., beythien G., Aswad A, Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration //Antiviral Res. 2020; 176: 104720.

4. Collin V., Flamand L. The importance of telomeres in human herpesvirus-6A/B infections // Med Sci (Paris). 2022; 38(2): 168—176.

5. La Frazia S., pauciullo S., Zulian V., Garbuglia A.R. Viral Oncogenesis: Synergistic Role of Genome Integration and Persistence // Viruses. 2024; 16(12): 1965.

6. Гончарова (Новикова), Е.В. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц / Е.В. Гончарова (Новикова), Н.Б. Сенюта, К.В. Смирнова, Л.Н. Щербак и др. // Вопросы Вирусологии. — 2015. — Т. 60, № 2. — С. 11—17.

7. Мишакина, Н.О. Многоликий и коварный вирус герпеса человека 6А/В: как найти и обезвредить? / Н.О. Мишакина, О.А. Рычкова, Л.В. Ханипова, Д.В. Усенко// Инфекционные болезни. — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 190—196.

8. Демина, О.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса / О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова, В.Б. тетова и др. // Инфекционные болезни. — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 62—72.

9. Лысенкова, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А- и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы / М.Ю. Лысенкова, Е.В. Мелехина, Н.В. Каражач, О.А. Свитич и др. // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 11—16.

10. Мелехина, Е.В. Особенности течения инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В у детей, проживающих в московском регионе / Е.В. Мелехина, М.Ю. Лысенкова, О.А. Свитич, А.Д. Музыка и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 2. — С. 42—49.

11. Мелехина, Е.В. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, О.Л. Чугунова и др. // Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского. — 2016. — Т. 95, № 2. — С. 30—37.

12. Тян, Н.С. Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБи ВГЧ-6-этиологии у детей / Н.С. Тян, И.В. Бабаченко, О.В. Голева, Е.Д. Орлова и др. // Детские инфекции. — 2023. — Т. 22, № 4(85). — С. 34—38.

13. Дутлова, Д.В.,Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания / Д.В. Дутлова, О.И. Уразова, А.П. Помогаева // Детские инфекции. — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 30—34.

14. Hoover K., Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

15. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

16. Крамарь, Л.В. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии / Л.В. Крамарь, О.А. Кармухина // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 6.

17. Peddu V., Dubuc I., Gravel A. et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response // J Virol. 2019; 94(1): e01418-19.

18. Miranda J.L. Single-Cell Transcriptomics of Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus 6 Coinfection // Microbiol Resour Announc. 2023; 12(7): e0034223.

19. Meier U.-C., Cipian R.C., Karimi A. et al. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis // Front Immunol. 2021; 12: 757302.

20. Ярославцева, Н.Г. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови / Н.Г. Ярославцева, Д.С. Тихомиров, Т.Ю. Романова, Е.Н. Игнатова и др. // Вопросы вирусологии. — 2018. — Т. 63, № 2. — С. 84—90.

21. Edwards R.H., Seillier-Moiseiwitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein-Barr virus strains // Virology. 1999; 261(1): 79—95.

22. Alanazi A.E., Alhumaidy A.A., Almutairi H. et al. Evolutionary analysis of LMP-1 genetic diversity in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: Bioinformatic insights into oncogenic potential // Infect Genet Evol. 2024; 120: 105586.

23. Alves P., Rohan P., Hassan R., Abdelhay E. Spatial Dispersal of Epstein-Barr Virus in South America Reveals an African American Variant in Brazilian Lymphomas // Viruses. 2022; 14(8): 1762.

24. Mitra B., Beri N.R., Guo R. et al. Characterization of target gene regulation by the two Epstein-Barr virus oncogene LMP1 domains essential for B-cell transformation // MBio. 2023; 14(6): e0233823.

25. Jaworska J., Gravel A., Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010; 107(18): 8369—8374.

26. Попкова, М.И. Методические подходы к дифференциальной детекции ВЭБ-1/ВЭБ-2 и ВГЧ-6А/ВГЧ-6В в слюне / М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова, А.О. Сенатская и др. // Инфекция и иммунитет. — 2022. — Т. 12,№ 3. — С. 461—474.

27. Попкова, М.И. Молекулярно-генетическая характеристика вируса Эпштейна-Барр: взаимосвязь с клиническими особенностями инфекционного мононуклеоза у детей / М.И. Попкова, О.В. Уткин, Е.Н. Филатова, Д.А. Брызгалова и др. // Инфекция и иммунитет. — 2023. — Т. 13, № 3. — С. 481—496.

28. Yu S., Yang Q., Wu J. et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study // J Infect. 2021; 82(1): 105—111.

29. Попкова, М.И. Диагностическое значение количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр в лейкоцитах крови у детей при инфекционном мононуклеозе / М.И. Попокова, Е.Н. Филатова, Е.А. Соболева, Д.А. Брызгалова и др. // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 128—137.

30. Мелехина, Е.В. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, в детской популяции / Е.В. Мелехина, С.В. Николаева, Е.Ю. Солдатова, А.Д. Музыка и др. // Русский медицинский журнал. — 2019. — Т. 10. — С. 17-21.

References

1. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease // Cell. 2022; 185(20): 3652—3670.

2. Leung A.K.-C., Lam J.M.-C., Barankin B et al. Roseola Infantum: An Updated Review // Curr Pediatr Rev. 2024; 20(2): 119—128.

3. Aimola G., beythien G., Aswad A, Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration //Antiviral Res. 2020; 176: 104720.

4. Collin V., Flamand L. The importance of telomeres in human herpesvirus-6A/B infections // Med Sci (Paris). 2022; 38(2): 168—176.

5. La Frazia S., pauciullo S., Zulian V., Garbuglia A.R. Viral Oncogenesis: Synergistic Role of Genome Integration and Persistence // Viruses. 2024; 16(12): 1965.

6. Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N. et al. Epstein-Barr virus (eBV) in Russia: infection of the population and analysis of the LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals // Voprosy virusologii. 2015; 60 (2): 11—17. (In Russian)

7. Mishankina O.N., Rychkova O.A., Khanipova L.V., Usenko D.V. Diverse and insidious human herpesvirus 6A/B: how to find and neutralize it? // Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18(3): 190—196. (In Russian).

8. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B. et al. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection // Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18(3): 62—72. (In Russian).

9. Lysenkova M. Yu, Melekhina E.V., Karazhas N.V., Svitich O.A. et al. The clinical and epidemiological features of HHV-6A and HHV-6B infections in children of Moscow // Detskie Infektsii=Children's Infections. 2019; 18(1):11-16. (In Russian).

10. Melekhina E.V., Lysenkova M.Yu., Svitich O.A., Muzyka A.D. et al. Features o f HHV- 6A and HHV-6B infections in children living in the Moscow Region // E pidemiologi i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2018; (2): 42—49. (In Russian).

11. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Y., Chugunova O.L. et al. Course of infection caused by Herpes virus type 6 in children with acute respiratory diseases // Pediatriay — Zhurnal im G.N. Speranskogo. 2016; 95(2): 30—37. (In Russian).

12. Tian N.S., Babachenko I.V., Goleva O.V., Orlova E.D. et al. Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children // Detskie Infektsii=Children's Infections. 2023; 22(4):34-38. (In Russian).

13. Dutlova D.V., Urazova O.I., Pomogaeva A.P. Clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in children depending on the etiology of the disease // Detskie Infektsii=Children's Infections. 2016; 15(1): 30—34. (In Russian).

14. Hoover K., Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

15. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

16. Kramar', L.V. Ocenka pokazatelej obshchego analiza krovi u detej pri infekcionnom mononukleoze razlichnoj etiologii / L.V. Kramar', O.A. Karmuhina // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012; (6). (In Russian).

17. Peddu V., Dubuc I., Gravel A. et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response // J Virol. 2019; 94(1): e01418-19.

18. Miranda J.L. Single-Cell Transcriptomics of Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus 6 Coinfection // Microbiol Resour Announc. 2023; 12(7): e0034223.

19. Meier U.-C., Cipian R.C., Karimi A. et al. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis // Front Immunol. 2021; 12: 757302.

20. Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S.,.Romanova T.Yu., Ignatova E.N. et al. Laboratory diagnostics of active and latent HHV 6-infection in patients with hematological malignancies. Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal). 2018; 63(2): 84-90. (In Russian).

21. Edwards R.H., Seillier-Moiseiwitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein-Barr virus strains // Virology. 1999; 261(1): 79—95.

22. Alanazi A.E., Alhumaidy A.A., Almutairi H. et al. Evolutionary analysis of LMP-1 genetic diversity in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: Bioinformatic insights into oncogenic potential // Infect Genet Evol. 2024; 120: 105586.

23. Alves P., Rohan P., Hassan R., Abdelhay E. Spatial Dispersal of Epstein-Barr Virus in South America Reveals an African American Variant in Brazilian Lymphomas // Viruses. 2022; 14(8): 1762.

24. Mitra B., Beri N.R., Guo R. et al. Characterization of target gene regulation by the two Epstein-Barr virus oncogene LMP1 domains essential for B-cell transformation // MBio. 2023; 14(6): e0233823.

25. Jaworska J., Gravel A., Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010; 107(18): 8369—8374.

26. Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O. et al. Methodological approaches to differential detection of EBV1/EBV2 and HHV6A/HHV6B in saliva // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet. 2022; 12(3): 461—474. (In Russian).

27. Popkova M.I., Utkin O.V., Filatova E.N., Bryzgalova D.A. et al. Molecular genetic characterization of the Epstein—Barr virus: a relationship with the clinical features of pediatric infectious mononucleosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet. 2023; 13(3): 481—496. (In Russian).

28. Yu S., Yang Q., Wu J. et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study // J Infect. 2021; 82(1): 105—111.

29. Popkova M.I., Filatova E.N., Soboleva E.A., Bryzgalova D.A. et al. Diagnostic value of Epstein — Barr virus DNA quantification in blood leukocytes in children with infectious mononucleosis // Zurnal infectologii. 2022; 10: 17-21. (In Russian).

30. Melehina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E. Ju., Muzyka A.D. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population // RMJ. 2019; 10:17—21. (In Russian).

Авторский коллектив:

Филатова Елена Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: el.filatova83@mail.ru

Сахарнов Николай Александрович — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: sakharnov_n@mail.ru

Суслов Никита Алексеевич — лаборант лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: suslovnikita98gr@gmail.com

Попкова Мария Игоревна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: popmarig@mail.ru

Зайцева Наталья Николаевна — директор Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, д.м.н., профессор; тел.: 8(831)469-79-01, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: nniiem@yandex.ru

Уткин Олег Владимирович — ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-45, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: utkino2004@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-152-156

АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ ПРИ КОКЛЮШЕ В ПЕРИОД ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В 2023–2024 ГГ.

М.С. Петрова, О.Ю. Борисова, А.Б. Борисова, И.Ю. Андриевская, А.С. Пименова, Н.Т. Гадуа, И.А. Чагина, Н.И. Леонтьева

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

Analysis of mortality in whooping cough during the period of increase in incidence in 2023–2024

M.S. Petrova, O.Yu. Borisova, A.B. Borisova, I.Yu. Andrievskaya, A.S. Pimenova, N.T. Gadua, I.A. Chagina, N.I. Leontyeva
Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

Резюме

Цель: анализ летальных случаев при коклюше в России в период подъема заболеваемости 2023—2024 гг.

Материалы и методы: проанализированы медицинские документы 15 детей, умерших в 2023—2024 гг. с посмертным диагнозом «Коклюш», из 11 регионов Российской Федерации, предоставленных в Референс-центр по мониторингу за коклюшем Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. В Референс-центре все пробы секционного материала были исследованы на наличие ДНК B. pertussis с использованием набора реагентов «АмплиПрайм® Bordetella» и набора реагентов «АмплиСенс® Bordetella multi-FL».

Результаты: среди причин смерти основной является тяжелое течение коклюша у детей раннего возраста с морфофункциональной незрелостью и отсутствием врожденной иммунологической защищенности от коклюшного токсина. Непосредственной причиной смерти является поражение бронхолегочной системы, осложненной развитием септического процесса, приведшего к летальному исходу.

Заключение: с целью формирования иммунологической защищенности к коклюшу детей в возрасте 0—3 месяцев необходимо проводить вакцинацию беременных, у которых отсутствуют противококлюшные антитела IgG. В ранние сроки болезни при появлении дыхательной недостаточности целесообразно применять антитоксические методы терапии.

Ключевые слова: *коклюш, дети, медицинские документы, тяжесть течения, летальность, осложнения.*

Abstract

Purpose: to analysis of mortality with pertussis in the Russian Federation during the rise in the incidence of 2023-2024.

Material and methods. Medical documents of 15 children who died in 2023-2024. with a posthumous diagnosis of pertussis from 11 regions of the Russian Federation, provided to the Reference Center for Pertussis Monitoring of the FBUN MNIEM named after G.N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor. In the reference center, all samples of the sectional material were tested for the presence of B. pertussis DNA using the AmpliPrime ® Bordetella reagent kit and AmpliSenso ® Bordetella multi-FL reagent kit.

Results and discussion. Results and discussion. Among the causes of death, the main one is the severe course of pertussis in young children who have morphofunctional immaturity and lack of innate immunological protection against pertussis toxin. The immediate cause of death is damage to the bronchopulmonary system, complicated by the development of a septic process, which led to death.

Conclusion. In order to form immunological protection against pertussis in children aged 0-3 months, it is necessary to vaccinate pregnant women who do not have anti-pertussis IgG antibodies. In the early stages of the disease, when respiratory failure appears, it is advisable to use antitoxic methods of therapy.

Key words: *whooping cough, children, medical documents, severity, mortality, complications.*

Введение

Мониторинг эпидемического процесса коклюша выявил значительный рост заболеваемости в различных регионах Российской Федерации (РФ) в последние 2 года. Показатель заболеваемости в 2023—2024 гг. составил 35,98—22,1 на 100 тысяч населения соответственно. Зарегистрирован 21 летальный случай. Подъем заболеваемости произошел во всех возрастных группах, в том числе у детей в возрасте 0—3 месяцев — наиболее угрожаемая группа по развитию тяжелых форм, осложнений и неблагоприятных исходов [1—5 и по данным Референс-центра по мониторингу за коклюшем Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (МНИИЭМ) им. Г.Н. Габричевского]. Одной из причин интенсивного подъема заболеваемости является накопление среди населения восприимчи-

вых к коклюшу лиц в период пандемии COVID-19. Ограничение контактов, разобщающие мероприятия, недостаточная прививочная работа привели к увеличению циркуляции *B. pertussis* и формированию очагов коклюшной инфекции [6].

До настоящего времени нерешенной задачей остается вакцинация против коклюша детей 6—7 лет, именно они в большинстве случаев являются источниками инфекции для детей раннего возраста [7].

Подъем заболеваемости коклюшем сопровождался ростом летальности, что послужило поводом для проведения анализа причин летальности.

В доступной научной литературе изучение коклюша в аспекте причин летальности не найдено.

Цель исследования – изучить причины летальности при коклюше в РФ в период подъема заболеваемости 2023—2024 гг.

Материалы и методы исследования

Проанализированы медицинские документы детей, умерших в 2023 г. (10 детей) и в 2024 г. (5 детей) с диагнозом «Коклюш», из 11 регионов РФ — республик Дагестан, Хакасия, Башкорстостан, Карачаево-Черкесской Республики, Ханты-Мансийского автономного округа, г. Москвы, г. Санкт-Петербурга, Новосибирской, Воронежской, Липецкой, Вологодской областей. Возрастное распределение: 1—3 месяца — 11 детей, 5—6 месяцев — 3 ребенка, 4 года — 1 ребенок. Не были привиты в связи с ранним возрастом 13 детей, медицинский отвод был у 2 пациентов.

Диагноз «Коклюш» во всех случаях прижизненно подтвержден обнаружением ДНК *Bordetella pertussis* методом ПЦР в мазках с задней стенки ротоглотки.

В Референс-центр по мониторингу за коклюшем МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского поступали мазки с задней стенки ротоглотки (прижизненно) для верификации и секционный материал от умерших больных (фрагменты легкого, бронхов, трахеи, селезенка, кровь) с прижизненным диагнозом «Коклюш». Было проведено молекулярно-генетическое исследование аутопсийного материала, полученного от умерших больных из республик Башкортостан, Хакасии, Вологодской, Воронежской, Новосибирской, Томской областей, Ханты-Мансийского автономного округа, г. Москвы и г. Санкт-Петербурга. Всего было исследовано 27 фрагментов органов и 6 образцов крови. Образцы секционного материала измельчались, затем полученная масса перемешивалась в пробирке с 1 мл изотонического раствора. Для каждого фрагмента готовилось по 3 пробирки. Для выделения ДНК брали по 100 мкл надосадочной жидкости из каждой пробирки. Выделение ДНК проводили с помощью наборов реагентов для экстракции ДНК из биологического материала «МагноПрайм® ФАСТ» (ООО «НекстБио», Россия) в соответствии с инструкцией производителя, выделение осуществляли ручным способом или в автоматическом режиме на станции выделения нуклеиновых кислот Auto-Pure 96 (Allsheng, Китай). Выявление возбудителя коклюша в биологическом материале осуществляли методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью набора реагентов «АмплиПрайм® Bordetella» (ООО «НекстБио», Россия) и набора реагентов «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» (производство Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии) в соответствии с инструкцией производителя на детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Результаты исследования и обсуждение

С помощью ПЦР во всех образцах секционного материала была обнаружена ДНК *Bordetella pertussis*. Средняя величина порогового цикла (Ct) составила 15 циклов, что указывает на высокий уровень концентрации целевых нуклеиновых кислот. Коэффициент вариации для повторных проб составил менее 2%, что свидетельствует о высокой воспроизводимости результатов. Во всех мазках с задней стенки ротоглотки, взятых у больных прижизненно, также была обнаружена ДНК *Bordetella pertussis*.

Известным является факт влияния возраста на тяжесть коклюша. У детей в возрасте 0—3 месяцев частота развития тяжелых форм достигает 40,0%. Морфофункциональная незрелость и иммунологическая недостаточность, отсутствие протективных материнских антител к коклюшу способствуют развитию неадекватной реакции на токсин *B. pertussis* со стороны дыхательного центра и аппарата внешнего дыхания. Это приводит к развитию гипоксии и, как следствие, к энцефалопатии [8].

Коклюш протекал в тяжелой форме у всех больных, у 13 из них основным критерием тяжести было спазматическое апноэ, наличие которого послужило поводом для перевода ребенка в ОРИТ и подключения к аппарату искусственной вентиляции легких. В связи с этим в последующем присоединилась вторичная бактериальная инфекция, развилась внутрибольничная фиброзно-гнойная полисегментарная пневмония. В частности, у 10 детей 0—3 месяцев, переносящих коклюш в тяжелой форме, основной причиной смерти являлась двусторонняя субтотальная пневмония, осложненная пневмотораксом, плевритом, в 1 случае ателектазом. Выраженная дыхательная недостаточность

(ДН 3 степени), связанная с недостаточностью легочного аппарата дыхания, привела к поражению клеточных структур головного мозга (отеку и набуханию).

Предположительно этиологией всех указанных пневмоний является вторичная бактериальная, а в 2 случаях грибковая инфекция. У 9 детей бактериальная инфекция имела генерализованное течение, что привело к развитию системной воспалительной реакции и сепсису, сопровождавшемуся полиорганной недостаточностью.

Летальные исходы констатированы у 9 детей на 1-й и 2-й неделях болезни, у 2 — на 3-й неделе, у 3 — на 4-й неделе. 1 ребенок в возрасте 4 лет с эпилептическим расстройством умер на 53-й день болезни от сердечно-легочной недостаточности.

При проведении бактериологических посевов биопсийного материала выделена условно-патогенная бактериальная, кокковая и грибковая флора: *Escherichia coli, Acinetobacter, Staphylococcus epidermalis, Enterbacter faecalis, Candida albicans, Sacharomyces cerevicae.*

Наиболее значимое влияние на исход коклюша оказывают фоновые заболевания, особенно иммунодефицитные состояния. Лабораторными исследованиями у 2 детей доказан дефицит иммуноглобулина А (врожденный) и IgA и IgG — по гуморальному типу. В 2/3 случаях в посмертных диагнозах имеются указания на наличие иммунодефицитного состояния, в частности, акцидентальная инволюция тимуса III—IV степени. У 1 ребенка фоновым заболеванием являлась эпилепсия, обострение которой наблюдалось в период течения коклюша, в 2 случаях — врожденный порок сердца, в 1 — глубокая недоношенность и как следствие — дисплазия легочной ткани, поражение центральной нервной системы.

В прежние годы большое значение в причинах смерти имела генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). В настоящем анализе ЦМВИ диагностирована лишь у 2 детей [8—10].

Заключение

У детей первых месяцев на фоне морфофункциональной незрелости и иммунодефицитных состояний действие токсина нарушает работу дыхательного центра и бронхолегочного аппарата. Развиваются периваскулярные и перибронхиальные изменения, спастическое состояние бронхов, очаговая экзема — это ведет к нарушению альвеолярно-капиллярной диффузии газов. Поэтому в ранние сроки болезни (1-я неделя, начало 2-й недели) в терапии большое значение имеют специфические антитоксические средства (противококлюшные антитела, глюкокортикоидные гормоны).

В более поздние сроки наступает другой патологический процесс — присоединение вторичной бактериальной, в доказанных случаях — условно-патогенной бактериальной, кокковой и грибковой флоры. Это приводит к развитию септического процесса, сопровождающегося полиорганной недостаточностью. О наличии вторичной бактериальной инфекции свидетельствует смена лимфоцитарного лейкоцитоза, характерного для коклюша, на нейтрофильный, появление белков острой фазы воспалительной реакции (С-реактивного белка), повышение прокальцитонина.

В результате проведенного анализа и сравнения с предшествующим изучением причин летальности возник ряд предложений:

1. При проведении вскрытия умерших детей с диагнозом «Коклюш» необходимо исследовать аутопсийный материал на бактериальную, грибковую флору, ЦМВИ методом ПЦР или другими методами.

2. Обсуждается вопрос о вакцинации беременных. Единственной профилактикой заболевания и исхода болезни для детей 0—3 месяцев является вакцинация беременных.

3. На предварительном этапе внедрения вакцинации целесообразно в скрининг обследования беременных на инфекционные болезни включить определение противококлюшных антител.

4. Положительное влияние на течение коклюша оказывают ГКГ. Эффективность ГКГ при коклюше доказана в экспериментальных клинических исследованиях и подтвердилась многолетними наблюдениями [11—14]. Выявлено избирательное воздействие гидрокортизона и преднизолона на термолабильную фракцию коклюшного токсина. Терапия ГКГ в ранние сроки болезни предотвращает развитие неврологических и бронхолегочных осложнений и неблагоприятных исходов при тяжелых формах коклюша у детей. Показанием для проведения терапии ГКГ являются «спазматические» апноэ, которые возникают во время приступообразного кашля. Апноэ при коклюше являются следствием нарушения регуляции процесса дыхания, контролируемого дыхательным аппаратом. Апноэ, как правило, кратковременные, купируются накоплением углекислого газа.

Литература

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

2. Методические рекомендации «Коклюш (клиника, диагностика, лечение) / Н.М. Грачева, А.В. Девяткин, М.С. Петрова, О.Ю. Борисова и др. — ДЗМ, 2016. — 23 с.

3. Петрова, М.С. Коклюш у детей раннего возраста / М.С. Петрова, О.П. Попова, О.Ю. Борисова, Е.Н. Абрамова, Р.В. Вартанян, Е.И. Келли // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 6. — С. 19—24.

4. Бабаченко, И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп / И.В. Бабаченко, Ю.В. Нестерова, Н.В. Скрипченко // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 6. — С. 98—104. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104.

5. Попова, О.П. Коклюш у детей раннего возраста: риски неблагоприятного течения и современные подходы к профилактике / О.П. Попова, Т.А. Скирда, М.С. Бляхер, И.М. Федорова, С.И. Котелева, Ж.Л. Чабанидзе, С.В. Бунин // Инфекционные болезни. — 2024. — Т. 22, №1. — С. 66-72.

6. Басов, А.А. Эпидемиологическая ситуация по коклюшу / А.А. Басов, С.О. Высочанская, О.В. Цвиркун, Т.Р. Белова, С.Э. Адугюзелов, Ю.В. Жирнов, К.А. Яцковский // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2024. — № 1. — С. 4—13.

7. Краснов, В.В. Коклюш у детей первого года жизни / В.В. Краснов, К.Ф. Ильяненков, Л.Р. Павлович, М.В. Кузмичева // Детские инфекции. — 2018. — Т.1, №1. — С.12—17.

8. Петрова, М.С. Коклюш: современные клинико-эпидемиологические аспекты и новые подходы терапии / М.С. Петрова, О.П. Попова, В.П. Маркелов, С.В. Звонарева, Т.А. Бернацкая // Новые лекарственные препараты. — 2001. — В3. — С. 13—28.

9. Тарасова, А.П. Клинико-анатомическая характеристика различных поражений легких при коклюше / А.П. Тарасова, А.Д. Ивалко // Острые инфекции у детей. — Л. Медицина, 1966. — С. 140—146.

10. Петрова, М.С. Клинико-морфологические параллели при коклюше у детей / М.С. Петрова, Г.С. Крючкова, Е.И. Келли, О.П. Попова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 4. — С. 38—42.

11. Антонова, Н.А. Клинико-экспериментальное обоснование терапии гидрокортизоном тяжелых форм «коклюша» / Н.А. Антонова, М.С. Петрова, Р.Г. Шакирова, А.В. Новикова [и др.] // Вопросы терапии инфекционных болезней у детей. — 1990. — С.152—156.

12. Духанин, А.С. Мембранные механизмы фармакологических эффектов глюкокортикоидов. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. — Москва,2001.

13. Петрова, М.С. О применении гидрокортизона при тяжелой форме коклюша / М.С. Петрова [и др.] // Вопросы охраны материнства и детства. — 1986. — Т. 31, №5. — С. 37—40.

14. Петрова, М.С. Гидрокоритизон в практике течения тяжелых форм коклюша (от прошлого к настоящему) / М.С. Петрова, А.Б. Борисова, И.С. Воронова, О.Ю. Борисова, Т.А. Скирда // Вопросы практической педиатрии. — 2024. — Т. 19, № 2. — С. 87—91.

References

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State Report/ Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. -M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024.- 365 p.

2. Guidelines "Pertussis (clinic, diagnosis, treatment). N.M. Gracheva, A.V. Devyatkin, M.S. Petrova, O.Yu. Borisova et al.: DZM. — 2016.-23s.

3. Petrova, M.S. Koklyush in young children / M.S. Petrova M.S., O.P. Popova, O.Yu. Borisova, E.N. Abramova, R.V. Vartanyan, E.I. Kelly // Epidemiology and infectious diseases. — 2012.- No. 6.- S.19-24.

4. Babachenko, I.V. Clinical and laboratory features of pertussis in children of different age groups / I.V. Babachenko, Yu.V. Nesterova, N.V. Skripchenko // Pediatrics named after G.N. Speransky. — 2020. — Vol. 99, No. 6. — S. 98-104. DOI:10.24110/0031-403Kh-2020-99-6-98-104.

5. Popova, O.P. Koklyush in young children: risks of an unfavorable course and modern approaches to prevention / O.P. Popova, T.A. Skirda, M.S. Blyakher, I.M. Fedorova, S.I. Koteleva, Zh.L. Chabanidze, S.V. Bunin // J. Infectious diseases. — 2024. — volume 22, No. 1. — S.66-72.

6. Basov, A.A. Epidemiological situation for pertussis/A.A. Basov, S.O. Vysochanskaya, O.V. Tsvirkun, T.R. Belova, S.E. Adugyuzelov, Yu.V. Zhirnov, K.A. Yatskovsky // J. Epidemiology and vaccine prevention. — 2024. — No. 1. — S.4-13.

7. Krasnov, V.V. Koklyush in children of the first year of life / V.V. Krasnov, K.F. Ilyanenkov, L.R. Pavlovich, M.V. Kuzmicheva // Childhood infections. — 2018.- T.1, No. 1. — S.12-

8. Krasnov, V.V. Koklyush in children of the first year of life / V.V. Krasnov, K.F. Ilyanenkov, L.R. Pavlovich, M.V. Kuzmicheva // Childhood infections. — 2018. — T.1, No. 1. — S.12-17.

9. Petrova, M.S. Koklyush: modern clinical and epidemiological aspects and new approaches of therapy / M.S. Petrova, O.P. Popova, V.P. Markelov, S.V. Zvonareva, T.A. Bernatskaya // New drugs. — 2001. — V3. — S.13-28.

10. Tarasova AP, Ivalko A.D. Clinical and anatomical characteristics of various lung lesions in pertussis. In: Acute infections in children. — L. Medicine. — 1966. — S.140-146.

11. Petrova, M.S. Clinical and morphological parallels for pertussis in children/M.S. Petrova, G.S. Kryuchkova, E.I. Kelly, O.P. Popova // Epidemiology and infectious diseases. — 2003. — №4. — S.38-42.

12. Dukhanin, A.S. Membrane mechanisms of pharmacological effects of glucocorticoids. Autoref. diss.... doc. honey. sciences. Moscow; 2001.

13. Petrova, M.S. On the use of hydrocortisone for severe pertussis/M.S. Petrova [et al.] // Issues of maternal and childhood protection. — 1986. — T. 31, NO. 5. — S. 37-40.

14. Petrova, M.S. Hydrocoritizone in the practice of the course of severe forms of whooping cough (from the past to the present) / M.S. Petrova, A.B. Borisova, I.S. Voronova, O.Yu. Borisova, T.A. Skirda // Questions of practical pediatrics. — 2024. — vol. 19, No. 2. — S.87-91.

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

Борисова Ольга Юрьевна — директор Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; д.м.н., профессор; тел.: 8(499) 747-64-84, e-mail: olgborisova@mail.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

Андриевская Ирина Юрьевна — научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

Пименова Алена Сергеевна — ведущий научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-926-014-81-56, e-mail: alenaa_85@mail.ru

Гадуа Натия Торникеевна — ведущий научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-965-444-01-71, e-mail: 8nati8@mail.ru

Чагина Ирина Алексеевна — старший научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-903-510-73-83, e-mail: skaller84@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

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-157-161

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ, У ПАЦИЕНТКИ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

А.А. Демина, Д.А. Куцакина, Н.А. Николаева, О.О. Воронкова, Д.А. Буданова, Е.Ф. Рогова, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Clinical case of Long-COVID complicated by the development of pneumocystis pneumonia in patient with follicular lymphoma

A.A. Demina, D.A. Kutsakina, N.A. Nikolaeva, O.O. Voronkova, D.A. Budanova, E.F. Rogova, M.V. Kozhevnikova, Yu.N. Belenkov

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

Резюме

Пандемия COVID-19 привела к глобальным последствиям, включая Long-COVID. Этот термин используется для обозначения симптомов новой коронавирусной инфекции, которые длятся более 4 недель, но менее 12 недель с начала заболевания. Самыми частыми проявлениями являются одышка, кашель, общая слабость. В группу риска длительного течения COVID-19 входят пациенты с иммунодефицитом. Одной из причин длительного сохранения симптомов является персистенция вируса в организме. Однако в 30—40 % случаев результаты ПЦР-теста на SARS-CoV-2 оказываются отрицательными, что затрудняет постановку диагноза. Кроме того, у пациентов с иммунодефицитом на фоне Long-COVID могут возникать оппортунистические инфекции, вызванные реактивированной условно-патогенной микрофлорой на фоне лимфопении. Представленный клинический пример демонстрирует случай Long-COVID инфекции, осложненной развитием пневмоцистной пневмонии, у пациентки с фолликулярной лимфомой. Своевременная постановка диагноза и начало специфического лечения позволили стабилизировать состояние пациентки и не допустить фульминантного течения пневмоцистной инфекции.

Ключевые слова: *COVID-19, Long-COVID, фолликулярная лимфома, пневмоцистная пневмония, котримоксазол.*

Abstract

The COVID-19 pandemic has led to global consequences, including Long-COVID. This term is used to refer to the symptoms of a new coronavirus infection that last more than 4 weeks, but less than 12 weeks from the onset of the disease. The most common symptoms are shortness of breath, cough, and general weakness. The risk group for the long-term course of COVID-19 includes patients with immunodeficiency. One of the reasons for the long-term persistence of symptoms is the persistence of the virus in the body. However, in 30—40 % of cases, the results of the SARS-CoV-2 test turn out to be negative, which makes it difficult to make a diagnosis. In addition, patients with immunodeficiency against Long-COVID may develop opportunistic infections caused by reactivated opportunistic microflora against the background of lymphopenia. The presented clinical example demonstrates a case of Long-COVID infection complicated by the development of pneumocystis pneumonia in a patient with follicular lymphoma. Timely diagnosis and initiation of specific treatment made it possible to stabilize the patient's condition and prevent the fulminant course of pneumocystis infection.

Key words: *COVID-19, Long-COVID, follicular lymphoma, pneumocystis pneumonia, co-trimoxazole.*

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала настоящим вызовом для современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, на данный момент в мире зафиксировано более 700 млн случаев заболевания [1], из которых в России — 20 млн [2]. Число умерших от новой коронавирусной инфекции (НКИ) за время пандемии составило почти 7 млн человек. Кроме высокой смертности, особенностью НКИ является длительное сохранение симптомов заболевания после острого эпизода. В группу риска длительного течения COVID-19 входят пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение) и факторами риска (пожилой возраст, длительное пребывание на аппарате искусственной вентиляции легких (ИВЛ), иммунодефицитные состояния [3].

Для обозначения этого состояния был предложен термин Long-COVID, под которым подразу-

меваются симптомы, длящиеся более 4 недель, но менее 12 недель с начала заболевания и которые не могут быть объяснены альтернативными диагнозами [4].

Среди критериев Long-COVID выделяют [5]:

1. Клинические: рецидив температуры выше 37,5°С на амбулаторном этапе; рецидив выраженной гипоксии (SpO_2<94%); быстрое нарастание одышки (ЧДД>22 в минуту); появление болей в грудной клетке.

2. Лабораторные: D-димер (>1000 нг/мл); СРБ (>10 мг/л); ЛДГ (>245 Ед/л); ферритин (>500 мкг/л)

3. КТ-признаки: паттерны интерстициальной пневмонии, утолщение междольковых перегородок, признаки фиброза, «сотовая перестройка» легкого.

Выделяют несколько механизмов Long-COVID: иммунная дисрегуляция, синдром системного воспалительного ответа, формирование нейтрофильных ловушек, нарушение гемостаза и васкулопатия, а также прямое цитотоксическое действие вируса на клетки [6].

Кроме того, к настоящему моменту в ряде исследований [7, 8] показана возможность длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме человека, что, несомненно, вносит вклад в развитие Long-COVID. Среди факторов, предрасполагающих к персистенции вируса, относят тяжелое течение COVID-19 [9] и иммунодефицитные состояния с развитием лимфопении [10].

Согласно данным ретроспективного исследования OnCovid [11], из 1557 пациентов онкологического и гематологического профиля, включённых в анализ, у 15% было, по крайней мере, одно последствие COVID-19. Самыми частыми длительными симптомами, которые отмечались у 49,6% пациентов, были респираторные проявления (одышка, кашель), у 41,0% — общая слабость, у 7,3% — когнитивные нарушения, у 5,5% — потеря веса.

Среди методов, подтверждающих персистенцию вируса, применяются ПЦР-тест мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2, исследование бронхоальвеолярного лаважа на SARS-CoV-2 методом ПЦР и определение титра антител к белкам SARS-CoV-2. Однако в 30—40% случаев результаты оказываются ложноотрицательными, поэтому лабораторное подтверждение диагноза не является обязательным условием для его постановки. Стоит также отметить, что у иммунодефицитных пациентов под маской COVID-19 могут протекать оппортунистические инфекции [12]. А снижение иммунитета на фоне Long-COVID создает условия для активации условно-патогенной микрофлоры.

Клинический случай

Пациентка Н., 71 год, в мае 2024 г. поступила в гематологическое отделение с жалобами на общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба по ровной местности на 50 м), кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза жизни известно, что профессиональные вредности отсутствуют. Курение отрицает. Из сопутствующих заболеваний у пациентки в августе 2021 г. диагностирована фолликулярная лимфома 1—2 цитологического типа с нодулярным ростом с поражением периферических, внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлов, легких, селезенки и костного мозга, по поводу которой проведено 8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по программе R-CHOP (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон). Введение препаратов осложнялось развитием агранулоцитоза с максимальным снижением нейтрофилов до 0,4 тыс., что требовало назначения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В марте 2022 г. достигнута ремиссия заболевания, пациентка переведена на поддерживающую терапию ритуксимабом по рекомендованной схеме. На контрольной ПЭТ-КТ от 03.03.2023 обнаружен мягкотканный конгломерат с метаболической активностью в области корня правого легкого. Выполнена бронхоскопия с биопсией внутригрудного лимфатического узла. По данным гистологического и ИГХ-исследований верифицирован ранний рецидив фолликулярной лимфомы. Инициирована ПХТ по программе GB (обинутузумаб, рибомустин). К моменту госпитализации проведено 6 курсов, каждый из которых сопровождался развитием агранулоцитоза с минимальным уровнем нейтрофилов 0,24 тыс. и введением препаратов ГКС-Ф.

В сентябре 2020 г. и мае 2021 г. пациентка перенесла НКИ, подтвержденную ПЦР-тестом на COVID-19 и осложнившуюся развитием двусторонней пневмонии. Амбулаторно проводилась терапия системными глюкокортикостероидами (сГКС) с положительной клинической динамикой, рентгенографического контроля не было.

В январе 2024 г. отметила прогрессирование общей слабости, повышение температуры тела до 39,0°, появление одышки при умеренных физических нагрузках. Была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), на которой обнаружены участки уплотнения паренхимы легких по типу матового стекла. Была госпитализирована в стационар городской клинической больницы с подозрением на двустороннюю пневмонию (возбудитель не идентифицирован). Проводилась эмпирическая антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г/сут и моксифлоксацин 400 мг/сут в течение 10 дней) с эффектом в виде разрешения интоксикационного синдрома, уменьшения выраженности одышки. Контрольная МСКТ ОГК не

выполнялась. Выписана под наблюдение терапевта по месту жительства.

Через 2 недели после выписки из стационара пациентка отметила появление приступообразного малопродуктивного кашля. В феврале 2024 г. была планово госпитализирована в гематологическое отделение Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Сеченовского Университета для решения вопроса о продолжении ПХТ по программе GB.

При осмотре обращали на себя внимание нежная крепитация в базальных отделах легких с обеих сторон, температура тела 36,7°, SpO_2 97%; лабораторно — повышение уровня островоспалительных маркеров: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 23 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 23,6 мг/л и фибриноген 5,35 г/л при нормальном уровне лейкоцитов 6×10^9/л.

По данным МСКТ ОГК от 29.02.2024 выявлены множественные уплотнения паренхимы легких по типу матового стекла, сливающиеся между собой в большие инфильтраты в субплевральных и центральных отделах (рис. 1).

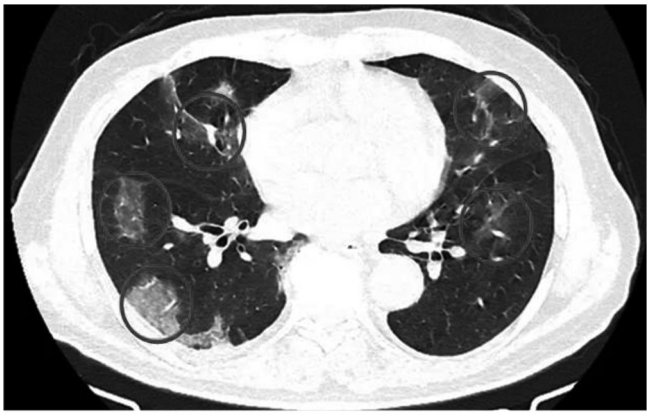

Рис. 1. МСКТ ОГК от февраля 2024 г.

Для идентификации возбудителя выполнена бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). При ПЦР-исследовании БАЛ от 29.02.2024 обнаружена РНК коронавируса SARS-CoV-2. ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, *Pneumocystis jirovecii (carinii)* не выявлены.

Таким образом, с учетом клинической картины и данных дополнительных методов диагностики состояние расценено как интерстициальное поражение легких, ассоциированное с SARS-CoV-2. Противоопухолевая терапия была отложена. Назначены сГКС (дексаметазон 12 мг/сут) и пероральные антикоагулянты (апиксабан 10 мг/сут). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная клиническая и инструментальная динамика (рис. 2).

Рис. 2. МСКТ ОГК от марта 2024 г.

Была предпринята попытка постепенного снижения дозы сГКС вплоть до полной отмены, на фоне которой отмечались возобновление кашлевого синдрома и появление новых участков инфильтрации по данным МСКТ ОГК. Подобрана минимальная доза сГКС (преднизолон 20 мг/сут), позволяющая контролировать симптомы. Выписана под наблюдение терапевта по месту жительства. Рекомендовано контрольное обследование в условиях пульмонологического отделения УКБ № 1 Сеченовского Университета через 3 месяца.

При плановой госпитализации в мае 2024 г. лабораторно обращало на себя внимание повышение островоспалительных маркеров: СОЭ 54 мм/ч, СРБ 28 мг/л, фибриноген 5,57 г/л. На контрольной МСКТ ОГК (рис. 3) отмечалась разнонаправленная динамика: уменьшение очагов инфильтрации в нижних отделах и появление новых в средних отделах.

Рис. 3. МСКТ ОГК от мая 2024 г.

При повторном исследовании БАЛ обнаружена ДНК *Pneumocystis jirovecii (carinii).* Установлен диагноз пневмоцистной пневмонии на фоне диагностированного ранее интерстициально-

го поражения легких, ассоциированного с НКИ (Long-COVID). Начата этиотропная терапия котримоксазолом из расчета 20 мг/кг/сут, доза преднизолона уменьшена до 15 мг/сут.

На фоне проводимой терапии отмечались уменьшение одышки и кашля, положительная динамика по данным МСКТ ОГК, однако обращали на себя внимание лейкопения до 2,3 тыс. и тромбоцитопения до 43 тыс., расцененные в рамках миелотоксического эффекта ко-тримоксазола. После отмены препарата уровни лейкоцитов и тромбоцитов нормализовались. Однако, с учетом высокого риска прогрессирования пневмоцистной инфекции, пациентке по жизненным показаниям необходимо возобновление терапии ко-тримоксазолом. По согласованию с инфекционистом и гематологом начата терапия ко-тримоксазолом в сниженной дозе 4 таб./сут под динамическим контролем клинического анализа крови. Данная терапия позволила стабилизировать состояние пациентки и добиться контроля над респираторными симптомами.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики пневмоцистной пневмонии у пациентов с Long-COVID. В первую очередь, это связано с тем, что клинические проявление пневмоцистной инфекции и Long-COVID во многом схожи. Кроме того, не всегда удается обнаружить персистенцию вируса SARS-CoV-2. Инструментальная диагностика (КТ ОГК) для дифференциальной диагностики не является высокоинформативной (в обоих случаях в легких визуализируются зоны инфильтрации по типу «матового стекла»). Лимфопения на фоне НКИ опосредует присоединение вторичной инфекции. В данном клиническом примере лимфопения была обусловлена длительно персистирующей инфекцией COVID-19, фолликулярной лимфомой, а также проведенной терапией анти-CD20 препаратом, поэтому имелась высокая настороженность по поводу присоединения оппортунистических инфекций. Решающую роль сыграла бронхоскопия с забором БАЛ и ПЦР-исследованием на *Pneumocystis jirovecii*, которая позволила окончательно поставить диагноз и начать этиотропную терапию ко-тримоксазолом. Одним из факторов длительной персистенции вируса у данной пациентки является иммунодефицитное состояние.

Заключение

Актуальность данного клинического случая заключается в том, что у пациентки с фолликулярной лимфомой на фоне длительно протекающего COVID-19 (с марта по август 2024 г.) развилась пневмоцистная инфекция, потребовавшая проведения дифференциального диагноза. В настоящий момент пациентка получает терапию ко-тримоксазолом в суточной дозировке 480 мг с целью предупреждения повторного развития пневмоцистной пневмонии и противовирусную терапию (нирматрелвир + ритонавир), которая рекомендована всем пациентам с подтвержденной персистенцией вируса в течение длительного времени [13]. Фолликулярная лимфома находится в стадии ремиссии, продолжается динамическое наблюдение за пациенткой.

Литература

1. https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c

2. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. — М., 2023. — 181 с.

3. Gao Y.D., Ding M. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID- 19 patients: A review. Allergy. 2021;76(2):428—455. https://doi.org/10.1111/all.14657.

4. Nalbandian A., Sehgal K. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature medicine. 2021 Apr;27(4):601-15. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.

5. Ведение пациентов с long-COVID и постковидными осложнениями (включая противовирусную/иммуномодулирующую терапию). Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия. 2023; 9(4S): 34—50. https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50.

6. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1 (Приложение): 1-147. https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147.

7. Zhou F., Yu T. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054—62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

8. Carmo A., Pereira-Vaz J. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients. J Med Virol. 2020; 92(10): 2227—31. https://doi.org/10.1002/jmv.26103.

9. Liu Y., Yan L.-M. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020; 20(6): 656—57. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2.

10. Fung M., Babik J.M. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far. Clin Infect Dis. 2021; 72(2): 340—50. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa863.

11. Pinato D.J., Tabernero J. et al.; OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. Lancet Oncol. 2021. 2212. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8.

12. Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Лесняк В.Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):87—92. https://doi.org/10.17816/clinpract34995.

13. Choi Y.J., Seo Y.B. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023 Nov 28;12(23):7375. https://doi.org/10.3390/jcm12237375.

References

1. https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c

2. Healthcare in Russia. 2023: Stat.sat./Rosstat, Moscow, 2023, 181 p.

3. Gao Y.D., Ding M. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID- 19 patients: A review. Allergy. 2021;76(2):428—455. https://doi.org/10.1111/all.14657.

4. Nalbandian A., Sehgal K. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature medicine. 2021 Apr;27(4):601-15. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.

5. Management of patients with long-term COVID and post-covid complications (including antiviral/immunomodulatory therapy). Algorithms for diagnosis and treatment. Therapy. 2023; 9(4S): 34—50. https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50.

6. Methodological recommendations "Features of the course of Long-term COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures". Therapy. 2022; 1 (Appendix): 1-147. https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147.

7. Zhou F., Yu T. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229): 1054—62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

8. Carmo A., Pereira-Vaz J. et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients. J Med Virol. 2020; 92(10): 2227—31. https://doi.org/10.1002/jmv.26103.

9. Liu Y., Yan L.-M. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020; 20(6): 656—57. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2.

10. Fung M., Babik J.M. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far. Clin Infect Dis. 2021; 72(2): 340—50. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa863.

11. Pinato D.J., Tabernero J. et al.; OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. Lancet Oncol. 2021. 2212. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8.

12. Averyanov A.V., Sotnikova A.G., Lesnyak V.N. Pneumocystis pneumonia mimicking COVID-19. Clinical practice. 2020;11(2):87—92. https://doi.org/10.17816/clinpract34995.

13. Choi Y.J., Seo Y.B. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023 Nov 28;12(23):7375. https://doi.org/10.3390/jcm12237375.

Авторский коллектив:

Демина Алёна Анатольевна — студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: 8 (499)248-46-43, e-mail: demina_a_a@student.sechenov.ru

Куцакина Дарья Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского «Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: daria.kutsakina@gmail.com

Николаева Надежда Андреевна — ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: +7-902-044-88-49, e-mail: nikolaeva_n_a@staff.sechenov.ru

Воронкова Ольга Олеговна — ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), к.м.н. тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: voronkova_o_o@staff.sechenov.ru

Буданова Дарья Александровна — врач-гематолог отделения гематологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), к.м.н.; тел.: 8 (499)248-46-43, e-mail: dbudanova@yandex.ru

Рогова Елена Филимоновна — врач-пульмонолог, заведующий отделением пульмонологии клиники госпитальной терапии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); тел.: +7 (499) 248-46-43; e-mail: rogovaef@yandex.ru

Кожевникова Мария Владимировна — профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), к.м.н.; тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: kozhevnikova_m_v@staff.sechenov.ru

Беленков Юрий Никитич — заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(499)248-46-43, e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-162-168

ГИПЕРТОКСИЧЕСКАЯ ФОРМА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ: ЕСТЬ ЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ СОХРАНИТЬ ЖИЗНЬ РЕБЕНКУ? (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Т.М. Чернова, Д.О. Иванов, В.Н. Тимченко

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

Hypertoxic form of meningococcal infection: is it possible to save a child's life? (Clinical case)

T.M. Chernova, D.O. Ivanov, V.N. Timchenko
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Менингококковая инфекция отличается непредсказуемостью течения и высоким уровнем летальности. В настоящее время врачи зачастую не имеют предшествующего опыта встречи и настороженности к заболеванию. Упущенные возможности из-за поздней диагностики и неадекватного лечения значительно повышают вероятность неблагоприятного исхода. Цель исследования — выявить наиболее типичные дефекты оказания медицинской помощи при генерализованной форме менингококковой инфекции на основании анализа клинического случая заболевания у ребенка раннего возраста. В результате ошибок на догоспитальном этапе (незнание особенностей течения инфекции у детей при наличии типичной клинической картины, неверно установленный диагноз, недооценка тяжести состояния, транспортировка без мониторинга показателей витальных функций и инфузионной поддержки) и начальном этапе в стационаре (отсроченный осмотр в приемном отделении, проведение люмбальной пункции при наличии противопоказаний, позднее начало респираторной поддержки, неверная тактика противошоковой терапии) мог быть упущен шанс на выздоровление. У ребенка развились критические осложнения (рефрактерный септический шок, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность), что и привело к летальному исходу в течение первых суток от начала заболевания. Представленный клинический случай поможет повысить настороженность врачей к менингококковой инфекции и улучшить качество оказания медицинской помощи. Следование клиническим рекомендациям обеспечит адекватную медицинскую помощь на всех этапах, в том числе при развитии жизнеугрожающих состояний.

Ключевые слова: *дети, менингококковая инфекция, гипертоксическая форма, клиническая диагностика, терапия.*

Abstract

Meningococcal infection is characterized by an unpredictable course and a high mortality rate. Currently, doctors often have no previous experience of encountering and being wary of the disease. Missed opportunities due to late diagnosis and inadequate treatment significantly increase the likelihood of an unfavorable outcome. The objective of the study was to identify the most typical defects in providing medical care for generalized meningococcal infection based on the analysis of a clinical case of the disease in a young child. As a result of errors at the prehospital stage (ignorance of the peculiarities of the course of infection in children with a typical clinical picture, incorrect diagnosis, underestimation of the severity of the condition, transportation without monitoring vital signs and infusion support) and the initial stage in the hospital (delayed examination in the emergency room, lumbar puncture in the presence of contraindications, late initiation of respiratory support, incorrect tactics of anti-shock therapy), the chance for recovery could have been missed. The child developed critical complications (refractory septic shock, DIC syndrome, multiple organ failure), which led to a fatal outcome within the first day from the onset of the disease. The presented clinical case will help to increase the alertness of doctors to meningococcal infection and improve the quality of medical care. Following clinical recommendations will ensure adequate medical care at all stages, including the development of life-threatening conditions.

Key words: *children, meningococcal infection, hypertoxic form, clinical diagnostics, therapy.*

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) до настоящего времени сохраняет свою значимость в связи с возможностью развития генерализованных форм, непредсказуемости течения и высокого уровня летальности. С начала 2000-х гг. наблюдалась стойкая тенденция к снижению частоты случаев МИ как в России, так и мире. Однако после отмены мероприятий по борьбе с новой коронавирусной инфекцией 2021 — 2022 гг. в ряде стран (Франция, Гер-

мания, Польша, Испания, Англия) был зафиксирован значительный рост заболеваемости, а в таких странах, как США, Исландия, Люксембург, регистрируемое число случаев даже превысило допандемические уровни [1, 3]. В России наметившийся ежегодный рост случаев в 2017—2018—2019 гг. (704—790—895 чел. соответственно) остановился в 2020—2021 гг. (382—314 чел. соответственно). Однако уже в 2022—2023 гг. после снятия ограничительных мероприятий заболеваемость возросла в 2 раза (646—611 чел. соответственно), хотя и остается ниже допандемийных значений [4, 5].

Обеспокоенность мировой медицинской общественности в последние годы вызывает изменение серогруппового пейзажа менингококков за счет увеличения в циркуляции доли высоковирулентных штаммов Y и W. Так, в зоне Европейского союза в 2022 г. заболеваемость, обусловленная серогруппой Y, вышла на второе место (16%), а серогруппа W была третьей (10%) с самой высокой летальностью (17%) [1]. В США в 2023 г. *N. meningitidis* серогруппы Y явилась причиной более половины зарегистрированных случаев инвазивной менингококковой инфекции (68%) с показателем летальности 18% [6]. В РФ в 2023 г. произошла смена доминирующей серогруппы A на серогруппу W, для которой характерно многообразие клинических проявлений и тяжелое течение заболевания с высокой летальностью (до 30%) [5]. Менингококк серогруппы Y на территории России регистрируется крайне редко (до 3 случаев в год) и пока не представляет эпидемической опасности.

При МИ инфицирование чаще всего ограничивается бессимптомным носительством в носоглотке, у 20—25% возникает местный воспалительный процесс — назофарингит, в редких случаях развиваются генерализованные формы (менингококцемия, менингит или их сочетание) [7]. Несмотря на невысокий уровень заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) в настоящее время, совершенствование подходов к оказанию неотложной помощи на догоспитальном этапе и принципов терапии в специализированном стационаре, упущенные возможности из-за поздней диагностики и неадекватного лечения значительно повышают риск неблагоприятного исхода. Постановка клинического диагноза ГФМИ до появления характерной сыпи крайне затруднительна из-за неспецифичности симптоматики, особенно у детей первых лет жизни. Существенную роль в распознавании ГФМИ играют знания, компетенции и даже интуиция врача [8]. Однако в условиях спорадической заболеваемости медицинские работники часто не имеют предшествующего опыта встречи и настороженности к МИ, не могут правильно оценить тяжесть состояния пациента и риски развития жизнеугрожающих осложнений.

Цель исследования — выявить наиболее типичные дефекты оказания медицинской помощи на догоспитальном и стационарном этапах при ГФМИ на основании анализа клинического случая заболевания у ребенка раннего возраста.

Клинический случай

Пациент 1 год 6 мес. Из анамнеза жизни известно, что родился от первой беременности, срочных родов, срок гестации 40 нед. Вес при рождении 3720 г, длина тела 56 см. Крик громкий, сразу. Оценка по шкале Апгар: 8/9 баллов. К груди приложен в родильном зале. Течение периода адаптации без особенностей. Выписан на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии. Рос и развивался по возрасту. Грудное вскармливание до 4 мес. Аллергоанамнез спокойный. Вакцинирован в родильном доме БЦЖ-М и V1 ВГВ, далее оформлен отказ родителей от профилактических прививок. Из перенесенных заболеваний на первом году жизни COVID-19 легкой степени тяжести, за 2 мес. до настоящего заболевания — энтеровирусный фарингит с экзантемой легкой степени тяжести.

Настоящее заболевание началось внезапно в 21.00 с повышения температуры тела до 39,2°C, рвоты 3 раза, однократного жидкого стула. За медицинской помощью не обращались: родители самостоятельно поили водой, давали энтеросгель, жаропонижающие. Ночью отец заметил крупный элемент сыпи на коже воротниковой области (характер элемента не описан), других элементов не видел. Вызвана скорая медицинская помощь. Время прибытия, данные анамнеза и физикального осмотра в сопроводительном листе и талоне к нему станции (отделения) скорой медицинской помощи не отмечены (указана только температура тела — 38,0°C). Выставлен диагноз: Острый гастроэнтерит. Оказанная помощь — свечи цефекон 100 мг ректально. Через 50 мин с момента обращения доставлен в стационар.

В приемном отделении стационара первичный осмотр дежурным врачом проведен только через 38 мин с момента поступления. Согласно записи, состояние ребенка расценено как тяжелое, температура тела 38,6°C. Сознание оценено по шкале комы Глазго на 15 баллов (ясное). При этом реакция на осмотр негативная, капризный, вялый, сонливый. Самочувствие нарушено, плачет. Симптомы интоксикации выражены значительно. Ригидность затылочных мышц. Кожные покровы бледно-розовые, удовлетворительной влажности. На коже лица, туловища, конечностей элементы геморрагической сыпи разного размера, с неровными краями, при давлении не исчезают. Кроме того,

на коже туловища и лица имеются мелкопятнистые элементы розового цвета, при давлении исчезают. Губы сухие. Кисти и стопы теплые. Склеры и конъюнктивы обычной окраски. Язык влажный. Яркая гиперемия слизистой оболочки ротоглотки. Миндалины I степени, налетов нет. Отеков нет. Лимфатические узлы мелкие, эластичные, безболезненные. Движения в суставах в полном объеме. Живот не вздут, симметричный, мягкий, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Стул оформленный, без патологических включений. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Выставлен предварительный диагноз: Менингококковая инфекция? Менингококцемия. Гнойный менингит. В плане обследования назначены: общеклинические, биохимические анализы крови, мочи; по показаниям: инструментальные обследования, клинический анализ крови развернутый, биохимический анализ крови развернутый, электролиты крови, прокальцитонин, ферритин, кровь на стерильность, кровь на менингококк ДНК ПЦР, коагулограмма + D-димер, анализ мочи общий, посев мочи на м/ф с чувствительностью к а/б, микроскопическое исследование на яйца и личинки гельминтов, соскоб на энтеробиоз, копрограмма, кал на КПФ, экспресс-тест на COVID-19 и грипп, мазок из зева и носоглотки на вирус гриппа и другие вирусные инфекции, мазок из зева на энтеровирус ПЦР, кал на энтеровирус, кровь на энтеровирус ПЦР, бак. посев из зева на микрофлору и грибки с чувствительностью к а/б, кровь на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1,2 типов и ВГЧ 6 типа, кровь на Ig M и IgG ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1,2 типов; ликвор на микроскопию, на посев и вирусологию, на менингококк ДНК ПЦР, реакцию агглютинации латекса. Рентгенограмма органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников, мочевых путей. Консультация окулиста, невролога. В плане лечения: инфузионная терапия, антибактериальная терапия, противовирусные препараты, симптоматическое лечение. Проведение люмбальной пункции с диагностической и лечебной целью. По тяжести состояния госпитализирован в ОРИТ.

Через 40 мин от поступления помещен в ОРИТ, где состояние расценено как тяжелое за счет интоксикации. Отмечалось психомоторное возбуждение (беспокоен, плачет), тахикардия до 160 уд/мин, АД = 100/70 мм/рт/ст при нормальной температуре тела 36,9°C и SpO_2 = 99 – 98%. Взгляд фиксирует, зрачки D = S, фоторекация живая. Кожа бледная, разлитая полиморфная геморрагическая сыпь на конечностях, груди, спине, лице. Слизистые субцианотичные, губы сухие. Симптом белого пятна – 4 – 5 с, но конечности теплые, ногтевые ложа розовые. Гиперестезия. Мышечная нормотония. Сухожильные рефлексы живые, D = S. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Выражена ригидность мышц затылка, (+) симптом Кернига. Стула, мочи при осмотре не было. Заключение: генерализованная менингококковая инфекция с явлениями менингита. ИТШ 2 степени.

Установлен центральный венозный катетер в правой подключичной области, начата терапия: в/в струйно введены цефотаксим 625 мг, ампициллин сульбактам 900 мг, дексазон 8 мг, в/в капельно: р-р Рингера (объем не указан) + дексазон 8 мг, ректально: свечи виферон 150 тыс. 2 раза/сут. Проведена люмбальная пункция, получен опалесцирующий ликвор, вытекал струей.

При динамическом наблюдении состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. Через 2 ч от поступления в ОРИТ переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Лихорадил до 38,8°C, тахикардия до 190 уд/мин, гипотония АД – 78/53 мм/рт/ст, ЧД – 42 в мин (ИВЛ), SpO_2 = 87 – 97%. Отмечалось нарастание сыпи, преимущественно на верхней половине туловища, лице, руках, ухудшение периферической гемодинамики: конечности холодные, симптом белого пятна – 5 – 6 с. Появились плавающие движения глазных яблок, периоральный цианоз. Мочился скудно. С целью инотропной поддержки начато микроструйное введение раствора адреналина гидрохлорида в дозе от 0,05 мг/кг/мин до 0,4 мг/кг/мин; для купирования декомпенсированного смешанного ацидоза начато введение гидрокорбаната натрия 4%. Продолжена терапия: противовирусная (свечи виферон 150 тыс. 2 р/сут; в/в струйно ацикловир 120 мг 3 р/сут), антибактериальная (цефотаксим 625 мг 4 раза/сут), дексаметазон 2 мг 4 раза/сут; в/в капельно: р-р NaCl 0,9%, р-р Рингера, микроструйно: р-р адреналина гидрохлорида, СЗП В (III группа); парацетамол 120 мг, в/в лазикс 1% 1,0.

На фоне проводимой терапии через 7 ч после поступления в ОРИТ состояние расценено как терминальное. АД – 45/31 мм/рт/ст. Сознание по шкале комы Глазго 3 балла. Реакция на осмотр отсутствует. Кома. Мышечная атония, арефлексия. Слизистые оболочки цианотичны. Сливная геморрагическая сыпь по всей поверхности, гипостазы. Конечности холодные, акроцианоз. Тоны сердца глухие, аритмичные. Пульс на периферических артериях не определяется. Гемодинамика нестабильная. Перистальтика не выслушивается. Диурез редуцирован (олигоанурия).

Результаты проведенного обследования:

ЦСЖ – прозрачный, бесцветный, лейкоциты – 0 – 1 в п/зр, нативные бактерии – не обнаружены, белок – 0,16 г/л (0,15 – 0,45).

Клинический анализ крови: гемоглобин – 116 г/л, лейкоциты – $5{,}94 \times 10^9$/л, лимфоциты – 63,1%, моноциты – 0,8%, эозинофилы – 0,2%, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (незрелые

гранулоциты 2,0%), тромбоцитопения до 106×10^9/л.

Электролитный спектр: гипонатриемия (131,5 ммоль/л), гипокалиемия (3,17 ммоль/л), гипокальциемия (1,01 ммоль/л), гипоальбуминемия (30 г/л).

Биохимический анализ крови: креатинин — 81 мкмоль/л, ЛДГ — 404 Ед/л, МВ-фракция креатинкиназы — 33 Ед/л, мочевина 7,1ммоль/л (1,8—6,0), С-реактивный белок — 30,3 мг/л, щелочная фосфотаза — 359 Ед/л, прокальцитонин — от 0,5 до 2 нг/мл;

В коагулограмме выраженная гипокоагуляция: протромбиновое время — 27,3 с, (9,9—18), протромбиновый индекс — 41,0 (70—120), международное нормализованное отношение — 2,02 (0,92—1,14), активированное частичное тромбопластиновое время — 58,1 (21,1—36,5), фибриноген — 1,15 г/л, D-димер — 86540 мкг FEU/мл (110,00—500,00).

Диагноз: Генерализованная менингококковая инфекция, менингококцемия, фульминантное течение. Синдром Уотерхауса — Фридериксена? Осложнения: Инфекционно-токсический шок 3. ДВС-синдром.

Прогноз: неблагопрятный.

В 15 час 40 мин зафиксирована асистолия, начаты реанимационные мероприятия: непрямой массаж сердца на фоне кардиостимуляции адреналином. Однократно вводился сульфат атропина. Через 45 мин зафиксирована биологическая смерть. Уже после наступления биологической смерти получено лабораторное подтверждение клинического диагноза: в ликворе молекулярно-генетическим методом (ПЦР) обнаружена ДНК *N. meningitidis,* из крови выделена культура *N. meningitidis* W135.

Обсуждение

На исход ГФМИ в числе прочих факторов существенное влияние оказывает компетенция специалиста в вопросах диагностики и качества оказания неотложной помощи на догоспитальном этапе. К сожалению, при оказании первичной неотложной помощи удельный вес диагностических ошибок при менингококцемии достигает 73,9%, в трети случаев (36,4%) выставляются диагнозы «ОРВИ» или «Острая кишечная инфекция» и, как результат, неправильная маршрутизация этих пациентов [9—11]. Проведенный нами анализ выявил у ребенка наличие типичных симптомов, на которые должен был обратить внимание врач скорой помощи — внезапное начало заболевания с указанием времени, гипертермия, повторная рвота, появление геморрагической сыпи в первые 12 ч от начала болезни, что и явилось поводом для обращения за медицинской помощью. Тем не менее, первичный осмотр пациента проведен поверхностно, о чем свидетельствуют отсутствие данных анамнеза заболевания, физикального осмотра, жизненно важных показателей (ЧСС, ЧД, артериального давления, сатурации кислородом артериальной крови) в сопроводительном листе и талоне к нему станции (отделения) скорой медицинской помощи. Как следствие, диагноз ребенку установлен неверно, тяжесть состояния не определена, мониторинг показателей витальных функций и поддерживающая инфузионная терапия в процессе транспортировки пациенту не проводились. Таким образом, отсутствие настороженности не позволило медицинскому персоналу попытаться замедлить исходное патологическое состояние и предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений. В результате врачебных ошибок была нарушена преемственность и затруднен процесс оказания медицинской помощи на госпитальном этапе, что объективно увеличивает риск неблагоприятных исходов заболевания.

Возможность молниеносного течения генерализованной формы менингококковой инфекции с развитием рефрактерного септического шока и летальностью при этом до 70—85% [12] требует максимально быстрого оказания комплекса необходимой терапии, а при наличии шока госпитализация должна проводиться в ОРИТ, минуя приемное отделение. Тем не менее, первичный осмотр ребенка в приемном отделении стационара был проведен только **через 38 мин (!)** с момента поступления. В ходе анализа качества медицинской помощи на данном этапе установлено, что сознание как «ясное» было оценено неверно — у пациента имелись изменения психического состояния в виде психомоторного возбуждения, переходящего в угнетение сознания (вялость, сонливость) [13]. Физикальный осмотр проведен не полностью — как и на предыдущем этапе, в записи отсутствовали показатели витальных функций (частота и качество пульса, дыхания, уровень артериального давления) и диуреза (не указано время последнего мочеиспускания и мочится ли вообще), тогда как должная оценка этих параметров в сочетании с ментальными нарушениями позволили бы врачу заподозрить шок и отразить в формулировке диагноза степень тяжести заболевания и наличие осложнений. Назначение спинномозговой пункции в данном случае не оправдано, поскольку ригидность затылочных мышц могла быть проявлением менингизма, обусловленного гемодинамическими нарушениями и тканевой гипоксией [14]. Учитывая, что сочетание лихорадки с геморрагической сыпью возможно не только при МИ, с дифференциально-диагностической целью не назначено обследование на пневмококк и гемофильную палочку [15, 16]. В то же время диагностический поиск вирусной этиологии заболевания и назначение противовирусной терапии не соответствовали установленному диагнозу.

По результатам проведенного анализа следует отметить, что и в ОРИТ больному оказывалась ме-

дицинская помощь не в полном объеме. Так, при наличии септического шока (нарушение сознания, нарушение микроциркуляции — симптом белого пятна 4—5 с, олигурия) ребенку при поступлении не обеспечена респираторная поддержка (дотация кислорода через лицевую маску, перевод на ИВЛ только через 2 ч после поступления в ОРИТ), не начата вазопрессорная поддержка адренергическими или дофаминергическими средствами. Выбор в качестве инфузионной терапии только регулятора водно-солевого баланса (р-р Рингера) сомнителен — при резистентности к жидкостной нагрузке в соответствии с ведущим клиническим синдромом, возможно, требовалась инфузия препаратов для поддержания/восполнения адекватного объема циркулирующей крови (альбумин человеческий для инфузий 20%, реополюглюкин и т.п.) [17]. Нестабильная гемодинамика (а ребенку с поступления в ОРИТ диагностировали ИТШ 2 степени) является противопоказанием к проведению диагностической люмбальной пункции даже при подозрении на менингит, исследование проводится только после стабилизации состояния. В имевшей место ситуации проведение люмбальной пункции никак не влияло на выбор терапии, основной целью которой являлось выведение ребенка из шока и назначение антибиотика, доза которого единая как при изолированной менингококцемии, так и при сочетании с менингитом. В медицинской документации отсутствует обоснование назначения 2 антибиотиков (цефотаксим 625 мг, ампициллин сульбактам 900 мг) ребенку раннего возраста с неотягощенным преморбидным фоном, тем более при гипертоксической форме заболевания. Терапия рефрактерного септического шока вызывает наибольшие трудности в лечении МИ. Из записей в медицинской документации не ясна цель назначения именно дексаметазона (а не гидрокортизона), введения лазикса на фоне рефрактерного шока с прогрессирующим падением АД и отсутствием оценки почасового диуреза, а также назначение ацикловира при не вызывающей сомнения бактериальной этиологии заболевания. Не исключено, что именно отсутствие адекватной терапии явилось причиной резкого ухудшения заболевания с развитием рефрактерного септического шока, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности (сердечно-сосудистой, церебральной, почечной).

Заключение

Представленный анализ качества оказания медицинской помощи пациенту с гипертоксической формой менингококковой инфекции демонстрирует ряд наиболее типичных ошибок, которые могли повлиять на течение и исход заболевания. В этом случае даже при своевременной адекватной терапии возможна чрезмерная скорость нарастания критических состояний и высока вероятность летального исхода. Тем не менее, в результате недостаточной осведомленности и настороженности врачей при оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе (незнание особенностей течения МИ у детей при наличии типичной клинической картины, неверно установленный диагноз, недооценка тяжести состояния, транспортировка без мониторинга показателей витальных функций и инфузионной поддержки) и начальном этапе в стационаре (осмотрен в приемном отделении только через 38 мин после поступления, проведение люмбальной пункции при наличии противопоказаний, позднее начало респираторной поддержки, неверная тактика противошоковой терапии) мог быть упущен шанс на выздоровление. У ребенка развились критические осложнения (рефрактерный септический шок, ДВС-синдром, полиорганная недостаточность), что и привело к летальному исходу через 19 ч 15 мин от появления первых клинических симптомов.

Для повышения качества оказания медицинской помощи и снижения рисков неблагоприятного исхода необходимо постоянное обучение врачей как первичного звена, так и стационаров по вопросам клинической диагностики и особенностей течения менингококковой инфекции, принципов терапии пациентов с генерализованной формой заболевания. Следование клиническим рекомендациям по МИ у детей обеспечит адекватную медицинскую помощь на всех этапах, в том числе при развитии жизнеугрожающих состояний.

Литература

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022 (accessed: 26.03.2025)

2. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2022 to 2023. GOV.UK. Meningococcal disease: laboratory-confirmed cases in England 2022 to 2023. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-laboratory-confirmed-cases-in-england-in-2022-to-2023/invasive-meningococcal-disease-in-england-annual-laboratory-confirmed-reports-for-epidemiological-year-2022-to-2023 (accessed: 26.03.2025)

3. Meningococcal Disease Surveillance and Trends. 2024. Available from: https://www.cdc.gov/meningococcal/php/surveillance/index.html#cdc_generic_section_1-latest-news (accessed: 26.03.2025)

4. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2022 год. Информационно-аналитический обзор. Москва, 2023.

5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». Москва, 2024: 200-202.

6. Increase in Invasive Serogroup Y Meningococcal Disease in the United States. CDC, Health Alert Network, 2024.

Available from: https://www.cdc.gov/han/2024/han00505.html (accessed: 26.03.2025)

7. Костюкова Н.Н., Бехало В.А. Менингококковое носительство: эпидемиология, возбудитель, формирование иммунной защиты. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 96(5): 87-97. DOI: https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-87-97

8. Carter B., Roland D., Bray L., Harris Ja., Pandey P.et al. A systematic review of the organizational, environmental, professional and child and family factors influencing the timing of admission to hospital for children with serious infectious illness. PLoS One. 2020; 15(7): e0236013. DOI: 10.1371/journal.pone.0236013

9. Самодова О.В., Кригер Е.А., Титова Л.В., Леонтьева О.Ю. Менингококковая инфекция у детей: факторы, влияющие на исход. Журнал Инфектологии. 2019; 11(3):13-19. DOI: https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-13-19

10. Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Бойцова Е.Б., Богвилене Я.А., Колодина А.А. и др. Менингококковая инфекция у детей в Красноярском крае: анализ летальных исходов. Детские инфекции. 2015; 14(3): 52-56.

11. Вильниц А.А., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мазанкова Л.Н., Климова О.И. и др. Менингококковая инфекция у детей в период 2012—2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня. Журнал Инфектологии. 2023; 15(4): 5-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13

12. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С., Вильниц А.А., Маркова К.В., Скрипченко Е.Ю. Менингококковая инфекция у детей: реалии жизни, влияющие на течение и исход заболевания. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(4): 113—120. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-4-113-120

13. Morrav JP, Tyler DC, Jones TK, Stuntz JT, Lemire RJ. Coma scale for use in brain-injured children. Critical Care Medicine. 1984; 12:1018. DOI: 10.1097/00003246-198412000-00002

14. Инфекционные болезни у детей: учеб. для пед. фак. мед. вузов / под ред. В.Н. Тимченко. — 5-е изд., испр. и доп. — СПб.: СпецЛит. 2023. — 895 с.

15. Thomas B. Perera; Heather M. Murphy-Lavoie. Purpura Fulminans. StatPearls Publishing, 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532865/ (accessed: 26.03.2025)

16. Россина А.Л., Чуелов С.Б., Корсунский А.А., Кащенко О.А., Попова М.В. и др. Сепсис, вызванный Haemophilus influenza. Детские инфекции. 2018; 17(2):58-65. DOI: https://doi.org/1 0.22627/2072-8107-201 8-17-2-58-65

17. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Харит С.М., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации. 2023.

References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022 (accessed: 26.03.2025)

2. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2022 to 2023. GOV.UK. Meningococcal disease: laboratory-confirmed cases in England 2022 to 2023. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-laboratory-confirmed-cases-in-england-in-2022-to-2023/invasive-meningococcal-disease-in-england-annual-laboratory-confirmed-reports-for-epidemiological-year-2022-to-2023 (accessed: 26.03.2025)

3. Meningococcal Disease Surveillance and Trends. 2024. Available from: https://www.cdc.gov/meningococcal/php/surveillance/index.html#cdc_generic_section_1-latest-news (accessed: 26.03.2025)

4. Meningokokkovaya infekciya i gnojny`e bakterial`ny`e meningity` v Rossijskoj Federacii 2022 god. Informacionno-analiticheskij obzor. Moskva, 2023. (In Russian)

5. Gosudarstvenny`j doklad «O sostoyanii sanitarno-e`pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2023 godu». Moskva, 2024: 200-202. (In Russian)

6. Increase in Invasive Serogroup Y Meningococcal Disease in the United States. CDC, Health Alert Network, 2024. Available from: https://www.cdc.gov/han/2024/han00505.html (accessed: 26.03.2025)

7. Kostyukova N.N., Bekhalo V.A. Meningococcal Carriage: Epidemiology, Causative Agent, Inducing of Immune Protection. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(5):87-97. (In Russian) https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-87-97

8. Carter B., Roland D., Bray L., Harris Ja., Pandey P.et al. A systematic review of the organizational, environmental, professional and child and family factors influencing the timing of admission to hospital for children with serious infectious illness. PLoS One. 2020; 15(7): e0236013. DOI: 10.1371/journal.pone.0236013

9. Samodova O.V., Krieger E.A., Titova L.V., Leonteva O.Yu. Meningococcal infection in children: factors influencing outcome. Journal Infectology. 2019;11(3):13-19. (In Russian) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-13-19

10. Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Boytsova E.B., Bogvilene Ja.A., Kolodina A.A. et al. Meningococcal Infection in Children in the Krasnoyarsk Territory: Analysis of Fatal Outcomes. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2015; 14 (3): 52-56. (In Russian)

11. Vilnits A.A., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Mazankova L.N., Klimova O.I. et al. Meningococcal infection in children in the period 2012—2021. Main results of a retrospective multicenter study, issues of the day. Journal Infectology. 2023;15(4):5-13. (In Russian) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13

12. Skripchenko N.V., Egorova E.S., Vilnits A.A., Markova K.V., Skripchenko E.Yu. Meningococcal infection in children: the realities of life affecting the course and outcome of the disease. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2024; 19(4): 113—120. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2024-4-113-120

13. Morrav JP, Tyler DC, Jones TK, Stuntz JT, Lemire RJ. Coma scale for use in brain-injured children. Critical Care Medicine. 1984; 12:1018. DOI: 10.1097/00003246-198412000-00002

14. Infekcionny`e bolezni u detej: ucheb. dlya ped. fak. med. vuzov / pod red. V.N. Timchenko. — 5-e izd., ispr. i dop. — SPb.: SpeczLit. 2023. — 895 s. (In Russian)

15. Thomas B. Perera; Heather M. Murphy-Lavoie. Purpura Fulminans. StatPearls Publishing, 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532865/

(accessed: 26.03.2025)

16. Rossina, A.L. Chuelov S.B., Korsunskiy A.A., Kashchenko O.A., Popova M.V. et al. Sepsis caused by Haemophilus influenza. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17 (2): 58-65. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-58-65

17. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Xarit S.M., Vil`nicz A.A., Gorelik E.Yu. Meningokokkovaya infekciya u detej. Klinicheskie rekomendacii. 2023. (In Russian)

Авторский коллектив:

Чернова Татьяна Маратовна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(812)244-61-53, e-mail: t-chernova@mail.ru

Иванов Дмитрий Олегович — ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 416-52-51, e-mail: doivanov@yandex.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; тел.: 8(812)244-61-54, e-mail: timchenko220853@yandex.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-169-174

ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ У ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ю.В. Вяльцева, Н.В. Рымаренко, Е.С. Черняева

Медицинский институт им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Herpes zoster in post-covid era: a case study

Yu.V. Vyaltseva, N.V. Rymarenko, E.S. Chernyaeva

Medical Institute named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

Резюме

Опоясывающий лишай — это манифестное заболевание, вызываемое реактивацией вируса герпеса 3 типа — Varicella zoster в ответ на иммунологический или гормональный стресс. С 2021 г. в Российской Федерации отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ветряной оспой, что связывают с началом нового многолетнего эпидемического цикла. В связи с тем, что опоясывающий лишай является вторичным по отношению к ветряной оспе, с 2019 г. в Российской Федерации начали осуществлять статистическое наблюдение за рецидивирующей формой инфекции. Анализ полученных данных показывает, что опоясывающий лишай регистрируется во всех возрастных группах, в том числе и у детей в возрасте до 1 года, при этом заболеваемость увеличивается с возрастом. Однако увеличение заболеваемости опоясывающим лишаем связывают не только с ростом заболеваемости ветряной оспой, но и с предшествующей пандемией COVID-19, так как у взрослых, перенесших новую коронавирусную инфекцию, существует более высокий риск развития опоясывающего лишая. В статье приведен клинический случай опоясывающего лишая, который развился у ребенка 5 лет в исходе ветряной оспы, перенесенной матерью во время беременности на сроке гестации 30 недель.

Ключевые слова: *опоясывающий лишай, дети, COVID-19.*

Abstract

Herpes Zoster is a manifest disease caused by the reactivation of the type 3 herpes virus Varicella Zoster as a result of immunological or hormonal stress. Since 2021, the Russian Federation has a stable tendency to increase of Varicella incidence due to the beginning of a new long-term epidemic cycle. Since Herpes Zoster is secondary to Varicella, the recurrent form of infection has been subject to statistical monitoring in the Russian Federation since 2019. The analysis of the data obtained shows that Herpes Zoster is present in all age groups, including infants, and its incidence increases with age. The increase of Herpes Zoster incidence is caused not merely by the rise of Varicella, but also with the recent Covid-19 pandemia, since adults who have experienced a new coronaviral infection are more likely to catch Herpes Zoster. The article provides a clinical case of Herpes Zoster that developed in a 5-year-old child as a result of maternal Varicella at 30 weeks pregnant.

Key words: *Herpes Zoster, children, Covid-19.*

Введение

Опоясывающий лишай (Herpes zoster), известный также как опоясывающий герпес, — это манифестное заболевание, вызываемое реактивацией вируса герпеса 3 типа — Varicella zoster.

Вирус Varicella zoster (VZV) относится к семейству альфа-герпес-вирусов и представляет собой вирус с двухцепочечной ДНК. VZV — нейротропный, эпителиотропный, а также тропный к Т-лимфоцитам вирус. В неимунном организме развивается первичная инфекция в виде ветряной оспы (ВО), а в иммунном организме — опоясывающий лишай (ОЛ) [1—3].

Известно, что после первичной инфекции ВО VZV находится в латентном состоянии в нервной ткани и в основном контролируется клеточным иммунитетом. VZV был обнаружен в ганглиях дорсальных корешков, ганглиях черепных нервов и различных вегетативных ганглиях кишечной нервной системы, а также в астроцитах. ОЛ вызван реактивацией латентной инфекции вируса в ответ на иммунологический или гормональный стресс [1,4].

Пожизненный риск ОЛ без вакцинации составляет 20—30% среди населения в целом. Общая заболеваемость ОЛ составляет примерно 4—10 на 1000 человек, в педиатрической популяции заболеваемость колеблется от 0,2 до 0,74 случая на 1000 человек [1, 5, 6]. Однако некоторые исследования

свидетельствуют о более высоком уровне заболеваемости — до 1,6 случаев на 1000 человек, что объясняют тем, что заболевание встречается у детей чаще, т.к. не все случаи ОЛ регистрируются и заболевание остаётся малоизученным из-за его доброкачественного течения. Зачастую ОЛ в детском возрасте рассматривается как местная кожная реакция, оставаясь недиагностированным [5, 6].

С 2021 г. в Российской Федерации (РФ) отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ветряной оспой, что связывают с началом нового многолетнего эпидемического цикла [7]. Кроме того, хотя показатели заболеваемости детей ветряной оспой по-прежнему в сотни раз превышают уровни заболеваемости взрослых, в последние годы темпы роста заболеваемости среди взрослых значительно возросли. Так, в 2023 г. заболеваемость взрослых ветряной оспой увеличилась на 22% по сравнению с 2022 г. Закономерно, что с 2019 г. в РФ начали осуществлять статистическое наблюдение за рецидивирующей формой инфекции — опоясывающим лишаем. Анализ вывил, что ОЛ регистрируется во всех возрастных группах, в том числе и у детей в возрасте до 1 года, при этом заболеваемость ОЛ увеличивается с возрастом [2, 5, 9]. Так, в 2023 г. было зарегистрировано 23 477 случаев заболевания, показатель заболеваемости составил 16,0 на 100 тыс. населения, что на 40% выше уровня 2022 г. (11,4 на 100 тыс. населения) [7]. Увеличение заболеваемости ОЛ связывают не только с ростом заболеваемости ветряной оспой, но и с предшествующей пандемией COVID-19, так как у взрослых, перенесших новую коронавирусную инфекцию, существует более высокий риск развития ОЛ [8].

Клинически ОЛ проявляется интоксикацией, лихорадкой и сыпью в виде эритемы, папул, которые в последующем превращаются в пузырьковые и пустулезные элементы по ходу чувствительных нервов. Поражение при ОЛ обычно ограничивается 1, 2 или более смежными дерматомами с одной стороны туловища. В детском возрасте чаще поражаются грудные дерматомы, в то время как у взрослых нередко вовлекаются ганглии черепных нервов. В динамике элементы эволюционируют, образуя эрозии, покрытые обычной или геморрагической корочкой. Элементы по ходу сыпи могут сопровождаться болью и жжением, а также, что весьма характерно для детей, — зудом [1, 5, 6].

В течении ОЛ выделяют 3 стадии — предэррупативную, острую экссудативную и хроническую [6]. Предэррупативная стадия проявляется жжением или болью в пораженном дерматоме за 1 — 2 дня до кожных высыпаний.

Экссудативная стадия проявляется интоксикацией, лихорадкой и сыпью в виде эритемы, папул, которые в последующем превращаются в пузырьковые и пустулезные элементы по ходу чувствительных нервов с дальнейшей трансформацией в эрозии, покрытые корочкой [6]. Такие системные проявления, как головные боли, общее недомогание и светобоязнь, более характерны для ОЛ в детском возрасте.

У части больных развивается стадия хронической инфекции ОЛ, характеризующегося сильной болью, которая длится >4 недель. Пациенты испытывают дизестезии, парестезии и иногда ощущения, похожие на шок. Боль является инвалидизирующей и может длиться несколько месяцев [1, 3].

В клинической классификации выделяют следующие формы: ганглиокожная, офтальмологическая, синдром Рамсея — Ханта, гангренозная (некротическая), менингоэнцефалитическая, диссеминированная форма и ганглионевралгическая [3, 6].

Одними из основных факторов риска развития ОЛ у детей являются внутриутробное заражение ветряной оспой или первичная инфекция ВО в молодом возрасте. Кроме того, в редких случаях, к развитию ОЛ может привести вакцинация от ВО. Однако заболеваемость ОЛ значительно ниже после вакцинации от ВО, чем после естественно перенесенного заболевания. Развитие ОЛ у детей и подростков может быть связано также с метаболическими и неопластическими нарушениями [12,15].

Известно, что исходы ВО, резвившейся во время беременности, зависят от срока гестации. Так, внутриутробное заражение в первом триместре беременности может вызывать плацентарную недостаточность и приводить к прерыванию беременности.

Перенесенная ВО до 20-й недели беременности может привести к формированию синдрома врожденной ветряной оспы (эмбриофетопатии) с вероятностью 2%. При инфицировании после 20-й недели беременности может развиться неонатальная ветряная оспа либо латентная форма врожденной ветряной оспы с последующей с активацией VZV в виде клиники ОЛ [2, 5, 11, 12]. При этом ОЛ во время беременности не сопровождается виремией и не представляет риска для развивающегося плода из-за специфических материнских антител, которые передаются плоду через плаценту [10,12].

Представляем клинический случай тяжелой формы ОЛ, который развился у ребенка 5 лет в исходе ветряной оспы, перенесенной матерью во время беременности на сроке гестации 30 недель.

Клинический случай

Мальчик, 5 лет, поступил в Республиканскую детскую инфекционную клиническую больницу (РДИКБ) г. Симферополя с жалобами на лихорад-

ку до 38° С, сыпь, выраженную боль в области высыпания, вялость и беспокойство.

Из анамнеза болезни известно, что 3 дня назад у ребёнка появились сначала пятнистые, а затем пузырьковые высыпания на левой конечности — кисти и локтевой области (рис. 1). В течение 2 следующих дней сыпь распространилась на спину (рис. 2). Ребёнок осмотрен педиатром и с диагнозом «Герпетическая инфекция» направлен на госпитализацию.

Рис. 1. Первичные клинические проявления

Рис. 2. Клинические проявления в динамике заболевания

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от второй беременности, вторых срочных родов, доношенным, в сроке 40 недель, с весом 3900 г, закричал сразу, приложен к груди в родильном зале. Выписан из роддома на 4-е сутки жизни. Во время беременности, на сроке 30 недель мать перенесла ветряную оспу легкой степени тяжести. Травмы, операции и переливания крови мать отрицает. ВИЧ-инфекцию, туберкулез, венерические заболевания, вирусные гепатиты в семье отрицает. Аллергические реакции в анамнезе не отмечены. В семье все здоровы.

При объективном осмотре состояние расценено как средней степени тяжести за счет интоксикационного синдрома. Температура тела 38,3°С. Выражены вялость, адинамия, снижение аппетита. Сознание ясное, контакту доступен, ориентируется во времени и пространстве. Менингеальные знаки отрицательные. Очаговая симптоматика отсутствует. Ограничены активные и пассивные движения в левой конечности из-за выраженной боли. Телосложение правильное пониженного питания. Отмечается увеличение до 1,5×1,0 см и болезненность при пальпации 2 подмышечных лимфатических узлов слева. Кожные покровы бледно-розовые. Сыпь везикулезная, сгруппированная, обильная на гиперемированном фоне кожи, локализуется в области внутренней поверхности левой конечности, на груди и спине в области левой лопатки (рис. 3). Слизистая небных дужек, миндалин, задней стенки глотки гиперемирована, миндалины не увеличены. Язык влажный, чистый. Носовое дыхание не затруднено. При перкуссии легких выслушивается ясный легочной звук. При аускультации легких — жесткое дыхание, которое проводится во все отделы грудной клетки, ЧДД — 24 в мин, SpO_2 — 98%. Границы сердца — возрастная норма, при аускультации — тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, симптомов раздражения брюшины нет. Печень, селезенка не увеличены. Стул оформлен. Мочеиспускание свободное.

Рис. 3. Клинические проявления при объективном осмотре

Результаты лабораторного обследования Анализ крови (при поступлении в стационар): Эр. $5{,}55\times10^{12}$/л (норма 3,9—5,5); HGb Гемоглобин 103 г/л; Тромбоциты 189×10^{9}/л; Лейкоциты $15{,}5\times10^{9}$/л; палочкоядерные — 7%, сегментоядерные — 60%, эозинофилы — 0%, лимфоциты — 28%, моноциты — 5%; СОЭ 6 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* общий белок — 64,9 г/л билирубин общий 8 мкмоль/л, (прямой — 2 мкмоль/л, непрямой — 6 мкмоль/л), глюкоза 3,3 ммоль/л, АЛТ — 17 ед/л, АСТ — 23 ед/л, мочевина — 1,87 ммоль/л, креатин — 69 мкмоль/л.

Анализ мочи и копроцитограмма — без отклонений от нормы.

Иммуноферментный анализ крови (*ИФА):* VZV IgM — обнаружены, VZV IgG —обнаружены, HSV1/2 IgM — не обнаружены, EBV VCA IgM — не обнаружены. Исследования на ВИЧ — отрицательный результат.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР качеств., кровь): ДНК VZV — обнаружена, ДНК HSV1/2 — не обнаружена, РНК SARS-COV-2 — не обнаружены.

Рентгенография органов грудной полости: рентгенологическая картина без изменений в легких.

На основании клинико-лабораторных данных выставлен диагноз: B02.9 Опоясывающий лишай, распространенная форма с поражением кожных покровов левой руки, груди, спины, средней степени тяжести.

Лечение: ацикловир 200 мг 3 раза в день, внутривенная капельная инфузия, курсом 10 дней, с последующим переходом на ацикловир 800 мг 4 раза в день перорально курсом 4 дня. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, выписан с выздоровлением

Обсуждение

На сегодняшний день превалирует мнение, что ОЛ у иммунокомпетентных детей развивается довольно редко и протекает довольно легко [13]. Однако приведенный нами клинический случай показывает развитие диссеминированной формы ОЛ у ребенка 5 лет, мать которого перенесла ветряную оспу во время беременности.

Согласно рекомендациям ВОЗ, плановая вакцинация против ВО должна проводиться, если можно обеспечить охват вакцинацией 80% населения. При более низком охвате (20—80% населения) существует прогностическая возможность, что большее количество людей заболеет в более старшем возрасте. Соединенные Штаты стали первой страной, принявшей 1-дозовую вакцину против ветряной оспы в качестве универсальной программы в 1995 г. Благодаря национальной программе вакцинации от ВО в США заболеваемость ВО и ОЛ снизилась на >95% за 10—15 лет. Так, после введения ВОЗ вакцинации во многих странах ВО стала управляемой инфекцией. Следовательно, мы можем наблюдать частоту ВО и ОЛ как при естественном течении эпидемиологического процесса, так и при регуляции средствами специфической иммунопрофилактики. За последние несколько десятилетий довакцинального периода во всем мире отмечалась тенденция неуклонного роста заболеваемости ОЛ, что объясняется старением населения [1].

Существующая вакцина против ветряной оспы и опоясывающего герпеса содержит аттенуированный дикий штамм ветряной оспы и остаточное количество желатина и неомицина [8]. Впервые для профилактики ветряной оспы живую вакцину в 1974 г. описали Такахаши и др. Все доступные в настоящее время живые вакцины против ветряной оспы были получены из родительского штамма Oka, который был впервые выделен от 3-летнего мальчика с ветряной оспой из Японии. Вакцина против ветряной оспы была впервые введена для использования здоровыми детьми в Японии и Корее в 1989 г. В настоящее время лицензированы две живые аттенуированные VZV-содержащие вакцины: с отдельным антигеном и комбинированная вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита. В меморандуме ВОЗ от июня 2014 г. рекомендуется использовать вакцины против ветряной оспы (для детей) и опоясывающего лишая (для взрослых старше 50 лет с нормальным иммунитетом) для снижения риска передачи и осложнений ветряной оспы и опоясывающего лишая [1, 8, 10]. В 2021 г. 44 страны ввели вакцину против ВО в национальный календарь вакцинации, используя либо частичный, либо полный график вакцинации. Так, схема вакцинации с 1 дозой служит для облегчения тяжести заболевания, схема с 2 дозами — для профилактики заражения VZV. Эффективность вакцинации варьируется от 83% для однократной дозы, до 95% для двукратной схемы. На сегодняшний день 29 стран приняли полный график вакцинации, вводя 2 дозы вакцины от ветряной оспы в среднем в возрасте 12 месяцев для первой дозы и 4—6 лет для второй дозы [4, 8, 11]. Перед введением широкомасштабной вакцинации существовали опасения, что вакцинация против ВО может привести к увеличению заболеваемости ОЛ, но последующие наблюдения опровергли эти предположения [1,8].

Следует отметить, что до последнего времени не было разработано четких рекомендаций профилактики ВО и ОЛ у новорожденных, рожденных от матерей, перенесших ВО во время беременности. В методических рекомендациях, впервые опубликованных в России в 2025 г., указано, что при возникновении ВО у матери в период за 5 сут до родов и до 11-го дня жизни ребенка включительно

новорожденному применяется иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения, однократно, в дозе 400—500 мг/кг [15].

Учитывая, что состояние клеточного иммунитета играет решающую роль в реактиваци вируса из латентного состояния, наиболее распространенными факторами риска реактивации VZV у взрослых являются пожилой возраст, психический стресс, иммуносупрессия и другие инфекции (например, СПИД или COVID-19). Также было обнаружено, что все доступные вакцины потенциально реактивируют VZV. Так, в некоторых недавних исследованиях, проведенных в США, Израиле и Индии, сообщалось о развитии ОЛ после вакцинации против COVID-19. Реактивация VZV приводит не только к развитию ОЛ, но и повышает риск инсульта и других неврологических осложнений (менингита, менингоэнцефалита, энцефалита, синдрома Рамсея — Ханта, офтальмологического опоясывающего лишая), а также увеличивает восприимчивость к ко-инфекциям различными вирусными и бактериальными патогенами в местах, удалённых от исходной инфекции [3, 8, 11]. Проведенное в Индии в 2021 г. исследование выявило значительную связь между ОЛ у детей и развитием мегалобластной анемии, язвенного колита, болезни Крона, рака прямой кишки, гастрита и язвы желудка [14].

Механизм, посредством которого VZV приводит к осложнениям, удаленным от исходных очагов, остается неясным. Однако клиницистам сложно принять, что VZV может вызывать клиническое заболевание при отсутствии везикулярного поражения [8].

Заключение

Единственным действенным средством первичной профилактики как ВО, так и ОЛ на современном этапе является вакцинация, которая предотвращает не только развитие тяжелых манифестных форм болезни, но и формирование механизмов, инициирующих патологические процессы в тканях и органах, удаленных от исходного очага инфекции. В этой связи особенного внимания требует вопрос профилактики ветряной оспы у неиммунных женщин, планирующих беременность, и беременных. Так, неиммунные женщины, планирующие беременность, должны быть информированы о возможности вакцинации от ВО. Кроме того, своевременная постконтактная профилактика восприимчивых беременных женщин иммуноглобулином против VZV позволит предотвратить развитие ветряной оспы и ее неблагоприятные последствия для плода.

Увеличение заболеваемости ОЛ, наблюдаемое в постковидный период, также требует дальнейшего контроля и анализа. В частности, остается неясным, будет ли в ближайшие годы наблюдаться повышение заболеваемости ОЛ у детей, так же, как это происходит у взрослых.

Литература

1. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes zoster vaccines. J Infect Dis. 2021;224(Suppl._4):S429—S442. Онлайн доступ doi:10.1093/infdis/jiab387.

2. Врожденная ветряная оспа: клинический случай у ребенка в возрасте шести дней / В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, С.Л. Баннова [и др.] // Педиатр. — 2018. — Т. 9, № 1. — С. 100—105. Онлайн доступ doi: 10.17816/PED91100-105

3. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. Viruses. 2022 Jan 19;14(2):192. Онлайн доступ doi: 10.3390/v14020192. PMID: 35215786; PMCID: PMC8876683

4. Hakami MA, Khan FR, Abdulaziz O, Alshaghdali K, Hazazi A, Aleissi AF, Abalkhail A, Alotaibi BS, Alhazmi AYM, Kukreti N, Binshaya AS. Varicella-zoster virus-related neurological complications: From infection to immunomodulatory therapies. Rev Med Virol. 2024 Jul;34(4):e2554. Онлайн доступ doi: 10.1002/rmv.2554. PMID: 38862398.

5. Случай опоясывающего герпеса у ребенка грудного возраста / Е.Н. Сергиенко, Н.А. Рыбак, О.Н. Романова [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. — 2023. — Т. 12, № 3. — С. 281—286.

6. Тарасенко Г.Н. Опоясывающий лишай: проблема дерматолога или невропатолога? / Г.Н. Тарасенко, Ю.Г. Тарасенко, В.В. Шабельская // Госпитальная медицина: наука и практика. — 2022. — Т.5, № 5. — С. 46—49. Онлайн доступ doi:10.34852/GM3CVKG.2022.30.28.008

7. Государственный доклад «О состоянии санитарно — эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». — Онлайн доступ:

8. https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd-3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-dokladO-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_..pdf

9. Chen YC, Ho CH, Liu TH, et al. Long-term risk of herpes zoster following COVID-19: a retrospective cohort study of 2 442 686 patients. J Med Virol. 2023;95(4):e28745. Онлайн доступ https://doi.org/10.1002/jmv.28745.].

10. Особенности клиники опоясывающего герпеса у грудных детей / А.С. Шишов, А.К. Шакарян, И.Х. Белялетдинова, И.В. Митрофанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2019. — Т. 119, № 7, вып. 2. — С. 67—73.

11. Srikanth P, Arumugam I, Jeganathan SN, Ramesh R, Ranganathan LN, Vijayaraghavan S, Expanded spectrum of varicella disease and the need for vaccination in India. Human Vaccines and Immunotherapeautics. 2024 Dec 31;20(1): 2328955

12. Vaccines and immunization About the Varicella Vaccines. — 2021. August 6. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/varicella/hcp/about-vaccine.html

13. Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. BMJ Paediatr. Open. 2019;3:e000433. Онлайн доступ doi: 10.1136/bmjpo-2019-000433.

14. Camila K Janniger, MD. Herpes Zoster Treatment & Management: Approach Considerations, Topical Treatments, Pharmacologic Therapy for Herpes Zoster, Medscape. 2021, July 21

15. Patokar Abhishek S, Holani Aditya R, Khatu Swapna, Chaudhari Nitin, Palaskar Nachiket F. et al. Varicella Syndrome — A Rare Case Report and Literature Review. Clinical Dermatology Review. 2022; 6(1):57. Онлайн доступ doi: 10.4103/CDR.CDR_118_20

16. Ветряная оспа у беременных: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению: методические рекомендации / составители: И.В. Кольцова, Л.Б. Кистенева, С.В. Сметанина [и др.]. — М.: ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ», 2025. — 40 с.

17. Bhavsar SM, Mangat C. Congenital Varicella Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Mar 6.

References

1. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes zoster vaccines. J Infect Dis. 2021;224(Suppl._4):S429—S442. doi:10.1093/infdis/jiab387.

2. Vrozhdennaya vetryanaya ospa: klinicheskij sluchaj u rebenka v vozraste shesti dnej / V. N. Timchenko, T. A. Kaplina, S. L. Bannova [i dr.] // Pediatr. — 2018. — T. 9, № 1. — S. 100—105. (In Russ.) doi: 10.17816/PED91100-105

3. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. Viruses. 2022 Jan 19;14(2):192. doi: 10.3390/v14020192. PMID: 35215786; PMCID: PMC8876683

4. Hakami MA, Khan FR, Abdulaziz O, Alshaghdali K, Hazazi A, Aleissi AF, Abalkhail A, Alotaibi BS, Alhazmi AYM, Kukreti N, Binshaya AS. Varicella-zoster virus-related neurological complications: From infection to immunomodulatory therapies. Rev Med Virol. 2024 Jul;34(4):e2554. doi: 10.1002/rmv.2554. PMID: 38862398.

5. Sluchaj opoyasyvayushchego gerpesa u rebenka grudnogo vozrasta / E. N. Sergienko, N. A. Rybak, O. N. Romanova [i dr.] // Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. — 2023. — T. 12, № 3. — S. 281— 286. (In Russ.)

6. Tarasenko G. N. Opoyasyvayushchij lishaj: problema dermatologa ili nevropatologa? / G. N. Tarasenko, Yu. G. Tarasenko, V. V. Shabel'skaya // Gospital'naya medicina: nauka i praktika. — 2022. — T.5, №5. — S.46—49. (In Russ.) doi:10.34852/GM3CVKG.2022.30.28.008

7. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno — epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2023 godu». — Rezhim dostupa: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbms-b7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_..pdf

8. Chen YC, Ho CH, Liu TH, et al. Long-term risk of herpes zoster following COVID-19: a retrospective cohort study of 2 442 686 patients. J Med Virol. 2023;95(4):e28745. https://doi.org/10.1002/jmv.28745.].

9. Osobennosti kliniki opoyasyvayushchego gerpesa u grudnyh detej / A.S. Shishov, A. K. Shakaryan, I. H. Belyaletdinova, I.V. Mitrofanova // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. — 2019. — T.119, №7, vyp. 2. — S. 67—73. (In Russ.)

10. Srikanth P, Arumugam I, Jeganathan SN, Ramesh R, Ranganathan LN, Vijayaraghavan S, Expanded spectrum of varicella disease and the need for vaccination in India. Human Vaccines and Immunotherapeautics. 2024 Dec 31;20(1): 2328955

11. Vaccines and immunization About the Varicella Vaccines. — 2021. August 6. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/varicella/hcp/about-vaccine.html

12. Blumental S, Lepage P. Management of varicella in neonates and infants. BMJ Paediatr. Open. 2019;3:e000433. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000433.

13. Camila K Janniger, MD. Herpes Zoster Treatment & Management: Approach Considerations, Topical Treatments, Pharmacologic Therapy for Herpes Zoster, Medscape. 2021, July 21

14. Patokar Abhishek S, Holani Aditya R, Khatu Swapna, Chaudhari Nitin, Palaskar Nachiket F. et al. Varicella Syndrome — A Rare Case Report and Literature Review. Clinical Dermatology Review. 2022; 6(1):57. doi: 10.4103/CDR.CDR_118_20

15. Vetryanaya ospa u beremennyh: sovremennye podhody k diagnostike, profilaktike i lecheniyu: metodicheskiye rekomendatsii / sostavireli: I. V. Koltsova, L. B. Kistenyova, S. V. Smetanina [i dr.]. — Moskva.: GBUZ «IKB № 1 DZM», 2025. — 40 s. (In Russ.)

16. Bhavsar SM, Mangat C. Congenital Varicella Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Mar 6.

Авторский коллектив:

Вяльцева Юлия Владимировна – доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинского институт им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, к.м.н.; тел.: 8(3652)60-80-22, e-mail: vyaltseva1980@gmail.com

Рымаренко Наталья Викторовна – профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, д.м.н.; тел.: 8(3652)60-80-22, e-mail: natadoc@yandex.ru

Черняева Елена Сергеевна – доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, к.м.н.; тел.: 8(3652)60-80-22, e-mail: elenacherndoc@mail.ru

CC BY

DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-3-175-184

18 мая 2025 г. в рамках **XI Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням,** посвященного 80-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне 1941 — 1945 гг., состоялся Экспертный совет по разработке клинических рекомендаций стран СНГ и ЕАЭС по диагностике и лечению острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей. По итогам заслушанных сообщений и их обсуждения всеми членами рабочей группы был подписан консенсус о принятии ими данного документа.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СТРАН СНГ И ЕАЭС ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОРВИ) У ДЕТЕЙ

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 2025

Разработчики клинической рекомендации:

— Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»;

— Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского;

— Евразийская ассоциация педиатров и неонатологов;

— Научный центр клинической метаболомики генетики и фармакологии;

— Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов;

— Педиатрическое респираторное общество;

— Федерация педиатров стран СНГ.

Состав рабочей группы:

Председатели: Лобзин Ю.В. (Россия), Горелов А.В. (Россия)

Члены: Ахмедова М.Д. (Узбекистан), Абуова Г.Н. (Казахстан), Баешева Д.А. (Казахстан) Захарова И.Н. (Россия), Геппе Н.А. (Россия), Абдрахманова С.Т. (Казахстан), Бабаченко И.В. (Россия), Продеус А.П. (Россия), Ахмедова И.М. (Узбекистан), Суранбаева Г.С. (Кыргызская Республика), Калюжин О.В. (Россия), Кукес И.В. (Россия), Семенов В.М. (Беларусь)

Все члены рабочей группы внесли равноценный вклад в этот документ.

Автор, ответственный за переписку с редакцией: Бабаченко Ирина Владимировна info@ipoeasid.ru

Отказ от ответственности.

Данные Рекомендации отражают точку зрения Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского, Евразийской ассоциации педиатров и неонатологов, Научно-клинического отдела Международной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, Педиатрического респираторного общества, Федерации педиатров стран СНГ и были подготовлены после глубокого изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. Составители не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия между Евразийскими рекомендациями по диагностике и лечению ОРВИ у детей и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ОРВИ у детей при оценке своего клинического суждения, а также при определении и проведении профилактических, диагностических или терапевтических медицинских действий. Тем не менее, данные Рекомендации не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие решений, с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости, опекуном пациента. Данные Рекомендации не освобождают медицинских работников от знания и изучения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций, в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения.

Оглавление

Определения 176
Этиология и патогенез 176
Эпидемиология 176
Особенности кодирования 176
Классификация 177
Клиническая картина 177
Жалобы и анамнез 178
Физикальное обследование 178
Лабораторные диагностические исследования 179
Инструментальные диагностические исследования 179
Принципы лечения больных с ОРВИ 179
Консервативное лечение 180
Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение 182
Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 182

Организация оказания медицинской помощи 182
Список литературы.....182

Определения

Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) — острая вирусная инфекция респираторного тракта, проявляющаяся катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекающая чаще всего с повышением температуры тела, ринитом, чиханием, кашлем, болью в горле, реже — нижних дыхательных путей с локализацией в них возбудителя, и нарушением общего состояния разной степени выраженности; ОРИ — острая респираторная инфекция вне зависимости от этиологии: вирусная и/или бактериальная) [1—3].

Этиология и патогенез

Вирусы, вызывающие ОРВИ, входят в семейства РНК- и ДНК-содержащих вирусов: РНК-содержащие; пикорнавирусы — риновирусы, парамиксовирусы — вирусы парагриппа, метапневмовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, ортомиксовирусы — вирусы гриппа, коронавирусы; ДНК-содержащие: аденовирусы, парвовирусы — бокавирус человека [1—3].

Выраженность и скорость развития клинических проявлений ОРВИ обусловлены свойствами возбудителя, тропностью к различным отделам респираторного тракта, массивностью инвазии и активностью факторов иммунной защиты. Основными этапами развития инфекции являются адгезия и внедрение возбудителя в клетки эпителия дыхательных путей, его репродукция; вирусемия, формирование интоксикационного синдрома и токсико-аллергических реакций; развитие воспалительного процесса в дыхательной системе; обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета. Эти фазы во многом являются условными, они нечетко следуют друг за другом и могут протекать одномоментно, им соответствуют характерные клинические проявления, которые развиваются обычно в фазе вирусемии.

Эпидемиология

Традиционно в структуре инфекционных и паразитарных болезней лидируют острые инфекции верхних дыхательных путей [1, 4—6]. Распространенность ОРВИ связана с наличием чрезвычайного множества респираторных патогенов, формированием только типоспецифического постинфекционного иммунитета и легкостью передачи возбудителей. Дети первых месяцев жизни болеют редко, поскольку находятся в относительной изоляции, и многие из них сохраняют в течение некоторого времени факторы иммунитета, полученного от матери трансплацентарно и с грудным молоком. Наибольшая заболеваемость наблюдается среди детей от 3 до 6 лет жизни, что, как правило, связано с посещением ими детских учреждений, значительным увеличением числа контактов и формированием нового вирусно-бактериального фона. У детей младшего возраста (до 2 лет) преобладает РС-инфекция, в эпидемические сезоны до 20% случаев составляет грипп А и В, традиционно часто и всесезонно встречаются аденовирусная и риновирусная инфекции, однако в последние годы структура возбудителей несколько изменилась за счет увеличения доли сезонных коронавирусов до 10—15%, а также метапневмовирусов и бокавирусов до 20%, для которых более характерны поражения нижних отделов дыхательных путей. Другой особенностью современного течения инфекций является сочетание вирусно-вирусных, вирусно-бактериальных патогенов [7], сочетание поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов [8]. Сочетание возбудителей прогностически неблагоприятно, поскольку оно оказывает более значимое патологическое воздействие на организм и имеет менее характерную симптоматику [7, 8].

Источником инфекции являются больные с клинически выраженными, стертыми формами болезни и вирусоносители, не имеющие симптомов заболевания. Распространение вирусов происходит воздушно-капельным путем, в некоторых случаях возможен дополнительный фекально-оральный путь передачи.

Инкубационный период большинства ОРВИ от 2 до 7 дней. Выделение вирусов больным максимально на 3—4-е сутки заболевания, снижается к 5—6-му дню, неинтенсивное выделение вируса у ряда ОРВИ может сохраняться до 2—4 недель.

В настоящее время насчитывается более 200 вирусов, вызывающих ОРВИ, особенности клинической картины обусловлены наличием белков-рецепторов вируса к определенным участкам дыхательных путей [3].

Особенности кодирования по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-X):

J00-J06 – Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей:

J00 — Острый назофарингит (насморк).

J02 — Острый фарингит.

J02.8 — Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями.

J02.9 — Острый фарингит неуточненный.

J03 — Острый тонзиллит.

J03.8 — Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями.

J04 — Острый ларингит и трахеит.

J04.0 — Острый ларингит.

J04.1 — Острый трахеит.

J04.2 — Острый ларинготрахеит.

J06 — Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации.

J06.0 — Острый ларингофарингит.

J06.9 — Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная.

J20—J22 — Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей:

J20 — Острый бронхит.

J22 — Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей неуточненная.

B97 – Вирусные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках:

B34.0 — Аденовирусная инфекция неуточненная.

B34.2 — Коронавирусная инфекция неуточненная.

B34.9 — Вирусная инфекция неуточненная.

B97.0 — Аденовирусная инфекция.

B97.4 — Респираторно-синцитиальная инфекция* (рассматривается в возрастной категории «Дети» в отдельных клинических рекомендациях).

B97.5 — Реовирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

B97.8 — Другие вирусные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

Человеческий метапневмовирус (Human metapneumovirus).

Классификация

Клиническая классификация [1, 2, 9]:

I. По форме (степени) тяжести заболевания:

- Легкая.
- Среднетяжелая.
- Тяжелая.

IIa. По характеру течения:

- Гладкое (неосложненное).
- Негладкое (специфические осложнения; осложнения, вызванные вторичной микрофлорой; обострение хронических заболевания).

IIb. По длительности течения:

1. Острое (5—10 дней).
2. Подострое (11—30 дней).
3. Затяжное (более 30 дней).

III. По типу:

- Типичная.
- Атипичная (стертая, бессимптомная).

IV. По локализации поражения (топическим признакам):

- Острый ринит.
- Острый фарингит.
- Острый тонзиллит.
- Острый ларингит.
- Острый трахеит.
- Острый бронхит.
- Сочетания анатомических локализаций (например, назофарингит, тонзиллофарингит, ларинготрахеит).

Клиническая картина

Заболевание обычно начинается остро, часто сопровождается повышением температуры тела до субфебрильных цифр (37,5—38,0°С). Фебрильная лихорадка более свойственна гриппу, аденовирусной инфекции, метапневмовирусной инфекциям. Повышенная температура у 80% больных снижается на 2—3-й день болезни; более длительно (до 5—7 дней) фебрильная лихорадка сохраняется при гриппе и аденовирусной инфекции. Нарастание уровня лихорадки, особенно повторные подъемы температуры через 5—6 дней от начала заболевания, нарастание симптомов интоксикации у ребенка должны настораживать в отношении присоединения бактериальной инфекции. У детей младшего возраста повторный подъем температуры на фоне продолжительного насморка после кратковременного улучшения нередко бывает при развитии острого среднего отита. В некоторых случаях отмечается увеличение регионарных лимфатических узлов, что может отражать реактивацию герпес-вирусных инфекций, персистирующих у часто болеющих детей. Для детей характерно сочетание анатомических локализаций поражений при ОРВИ.

Острый ринит — воспаление слизистой оболочки носовой полости, проявляющееся ринореей (выделениями из носа), чиханием, затруднением носового дыхания.

Тонзиллит — местные изменения в небных миндалинах, характеризующиеся гиперемией и отечностью миндалин, небных дужек, паутинообразными наложениями или рыхлым содержимым в лакунах.

Фарингит — гиперемия и отёчность задней стенки глотки, её зернистость, вызванная гиперплазией лимфоидных фолликулов. Для фарингита характерны боли в горле при глотании, может отмечаться навязчивый кашель.

Ларингит — воспаление гортани с вовлечением голосовых связок и подсвязочного пространства. Первые симптомы — грубый («лающий») кашель, осиплость голоса.

Трахеит — воспалительный процесс в слизистой оболочке трахеи. Симптомы: саднение за грудиной, сухой болезненный кашель.

Для назофарингита характерны жалобы на заложенность носа, выделения из носовых ходов, неприятные ощущения в носоглотке: жжение, покалывание, сухость, нередко скопление слизистого отделяемого, которое у детей, стекая по задней стенке глотки, может вызывать кашель (постназальный синдром).

Ларинготрахеит характеризуется осиплостью голоса с сохранением звонких нот при крике ребенка, грубым («лающим») сухим кашлем. Кашель может быть навязчивым, частым, сопровождаться болью в области трахеи.

Бронхит — поражение бронхов любого калибра. Основной симптом — кашель.

Бронхиолит — воспалительное поражение бронхов мелкого калибра (бронхиол), преимущественно у детей первых 2 лет жизни. Характерны явления бронхиальной обструкции (цианоз носогубного треугольника, экспираторная одышка, спастический кашель, тахипноэ, рассеянные крепитирующие хрипы) с явлениями дыхательной недостаточности.

Бронхит и бронхиолит преимущественно имеют вирусную этиологию (РС-инфекция, метапневмо- и бокавирусная инфекции) [10].

В среднем симптомы неосложненного ОРВИ могут сохраняться до 7—10 дней.

Осложнения при острых респираторных вирусных инфекциях подразделяются на специфические и вторичные, вызванные активизацией вторичной микрофлоры.

Специфические осложнения [2, 9—13]

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) чаще развивается при респираторных вирусных инфекциях, протекающих с поражением нижних дыхательных путей, особенно при развитии бронхообструктивного синдрома (чаще при респираторно-синцитиальной, бокавирусной, метапневмовирусной инфекциях) или при парагриппе (при формировании ложного крупа). Клинически проявляется в виде тяжелой одышки, цианоза (синюшности), тахикардии, беспокойства больных.

Отек и набухание головного мозга. При ОРВИ у детей развиваются редко — при тяжелом гипоксическом состоянии (гипоксической энцефалопатии), преимущественно у пациентов с тяжелыми формами ОРВИ, осложненными бронхообструктивным синдромом с выраженной дыхательной недостаточностью (ДН 2). Проявления: сильная

головная боль, тошнота, рвота, возможно психомоторное возбуждение, брадикардия, повышение артериального давления, судороги, расстройство дыхания, нарастающие менингеальная и очаговая симптоматика, расстройство сознания от оглушения до развития комы.

Возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, острой сердечно-сосудистой недостаточности, миокардита.

Осложнения, вызванные активацией вторичной бактериальной микрофлоры

Острый синусит. Бактериальные синуситы (воспаление околоносовых пазух — гайморит, фронтит, сфеноидит) являются частым осложнением ОРВИ, преимущественно у детей старше 5 лет. Заподозрить наличие синусита необходимо при длительном (более 7 дней) сохранении заложенности носа, тяжести в голове и головной боли, в ряде случаев повышения температуры. При отсутствии лечения острый синусит легко переходит в хроническую форму заболевания.

Острый отит. Острый отит гнойный проявляется постоянными или пульсирующими (стреляющими) болями в ухе, может наблюдаться болезненность в области сосцевидного отростка. Катаральный средний отит у детей является частым осложнением респираторных вирусных инфекций, особенно при наличии ринита или у пациентов с РС-инфекцией.

Острый бронхит. Может быть как проявлением ОРВИ, так и ее осложнением, проявляется длительным продуктивным кашлем.

Пневмония. Одно из самых частых осложнений ОРВИ вирусно-бактериальной или бактериальной этиологии, часто на 5—6-е сутки после перенесенной ОРВИ. Развитие пневмонии следует подозревать при сохранении высокой температуры тела более 7—10 дней, сохранением кашля. Характерным признаком пневмонии является локальная симптоматика: ослабление дыхания, наличие влажных хрипов, крепитации (не меняют локализацию после кашля), локальном притуплении легочного звука при перкуссии. Выражены воспалительные изменения в гемограмме, резко повышен С-реактивный белок (СРБ). Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании легких.

Возможна вирусная этиология пневмонии у детей первых 5 лет жизни, при РС-, метапневмовирусной, бокавирусной, аденовирусной инфекциях, реже — другой этиологии. Вирусные пневмонии могут развиваться в первые дни заболевания, характеризуются бронхообструктивным синдромом, наличием экспираторной одышки, дыхательной недостаточности, двусторонними поражениями, отсутствием четкой локальной симптоматики при перкуссии и аускультации легких. Воспалительные изменения в гемограмме и повышение СРБ менее выражены.

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика острых респираторных вирусных инфекций у детей проводится путем оценки эпидемиологического анамнеза, анамнеза болезни, анализа жалоб, клинического осмотра, лабораторных и специальных методов обследования и направлена на определение клинической формы, степени тяжести, выявление осложнений, при необходимости, в том числе у госпитализированных больных, расшифровку этиологии заболевания и выбор тактики лечения.

Жалобы и анамнез

У всех пациентов/законных представителей пациентов с ОРВИ необходимо провести сбор анамнеза и жалоб:

• Рекомендуется обратить внимание на сведения эпидемиологического анамнеза: о пребывании в очаге ОРВИ, заболеваемости в детском учреждении, контактах с больными детьми и взрослыми в период, соответствующий инкубационному периоду [2, 3, 9,10].

• Рекомендовано обратить внимание на характерную сезонность ОРВИ (осенне-зимний, зимне-весенний период) с максимумом подъема заболеваемости.

• Рекомендуется обратить внимание на общее недомогание, повышение температуры тела, утомляемость, слабость, снижение аппетита, у детей грудного возраста отказ от груди матери или затрудненное кормление, немотивированное беспокойство, головные боли, боли в горле, затруднение носового дыхания, насморк (ринорею), осиплость голоса, кашель (сухой и влажный), увеличение лимфоузлов, боли в животе (при аденовирусной инфекции). При тяжелом течении некоторых заболеваний возможно появление одышки, проявляющейся затруднением вдоха и/или выдоха. При тяжёлом течении некоторых ОРВИ также могут появляться выраженные головные боли, многократная рвота, судороги и потеря сознания (симптомы менингита и отёка мозга).

Возможно также наличие таких жалоб, как тошнота, иногда рвота, ощущение сердцебиения или перебоев в работе сердца, что является проявлением общего интоксикационного синдрома [2, 3, 9, 10, 14—16].

• Рекомендуется при сборе анамнеза выявить длительность заболевания, динамику клинических симптомов, переносимость температуры [2, 10, 17].

• Рекомендуется у всех пациентов с симптомами ОРВИ уточнить аллергологический анамнез и проявления аллергических реакций в семье для проведения дифференциальной диагностики и выявления факторов риска развития осложненного течения заболевания и лекарственной непереносимости [2, 3, 10, 18, 19].

• Рекомендуется у всех пациентов с симптомами ОРВИ обратить внимание на наличие сопутствующих хронических заболеваний для выявления факторов риска развития тяжелого и осложненного течения заболевания [2, 3, 9, 10, 13, 14, 20].

• Рекомендуется у всех пациентов с симптомами ОРВИ уточнить переносимость высокой температуры — необходимо уточнить наличие фебрильных судорог, судорожного синдрома в анамнезе [21, 22].

Физикальное обследование

• Рекомендовано у всех пациентов с подозрением на ОРВИ и наличием симптомов ОРВИ начать с визуального исследования с оценкой состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек: цвет (гиперемия, бледность, цианоз), влажность, отечность, инъекция сосудов склер. Выявляют гиперемию дужек и/или задней стенки ротоглотки, рыхлость и зернистость слизистой задней стенки, увеличение лимфоидных фолликулов по

задней стенке, реже миндалин, проводят оценку состояния регионарных лимфатических узлов [10, 23—25].

• Рекомендовано у всех пациентов с ОРВИ физикальные методы исследования сердца: измерение частоты пульса, сердцебиений, аускультация [26].

• Рекомендовано у всех пациентов с ОРВИ физикальные исследование легких для оценки уровня поражения респираторного тракта [9, 10, 14, 18, 19, 21, 24].

• Рекомендовано у всех пациентов с ОРВИ проводить визуальное исследование и пальпацию живота для оценки вовлеченности органов желудочно-кишечного тракта в воспалительный процесс или выявления сопутствующих заболеваний [7, 8].

• Рекомендовано у всех пациентов с ОРВИ при наличии жалоб на головную боль проверять менингеальные симптомы с целью дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями, протекающими с поражением ЦНС, или развития осложнений [2, 9, 10, 24].

Лабораторные диагностические исследования

• Пациентам с ОРВИ при среднетяжелом и тяжелом течении, длительном сохранении повышенной температуры тела рекомендовано выполнение клинического анализа крови, развернутого с определением лейкоцитарной формулы для комплексной оценки степени тяжести болезни, диагностики и своевременного выявления осложнений [2, 9, 10, 18, 24, 27].

Комментарии: при вирусных инфекциях в клиническом анализе крови характерны лейкопения или нормоцитоз, увеличение процентного соотношения различных форм лейкоцитов в сторону лимфоцитов и моноцитов. Однако в первые 3—4 сут от начала заболевания при наличии лихорадки возможны умеренные изменения гематологических и биохимических показателей, схожих с бактериальными инфекциями (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ).

• Пациентам с ОРВИ при сохраняющейся повышенной температуре тела более 5—6 дней рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа мочи для выявления патологии мочевыделительной системы [2, 9, 10, 18, 24, 27].

Комментарии: при неосложненном течении ОРВИ патологических изменений нет; при выраженной лихорадке, интоксикационном синдроме возможно появление признаков «токсической почки» — протеинурия, цилиндрурия, лейкоцит- и эритроцитурия, которые обусловлены развитием тубулоинтерстициального нефрита на фоне ОРВИ. Кроме того, возможно присоединение или обострение инфекции мочевыводящей системы.

• Рекомендовано проводить исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для исключения тяжелой бактериальной инфекции у детей с длительной фебрильной лихорадкой (повышение температуры выше 38ºС более 4—5 дней), особенно при отсутствии видимого очага инфекции [28—30].

Комментарии: повышение его выше 45—50 мг/л более характерно для бактериальных инфекций.

• Пациентам со среднетяжелой и тяжелой формой ОРВИ или ее негладким течением при госпитализации рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования (ПЦР) мазков из носоглотки на возбудителей ОРВИ (ОРВИ-скрин) [1, 10, 21, 31—34].

Комментарии: на амбулаторном этапе оказания помощи показано при наличии эпидемического очага, на стационарном этапе — при тяжелой степени тяжести, негладком течении, раннем возрасте ребенка, угрозе развития ОРДС.

Применение экспресс-тестов для диагностики вирусных инфекций в отделениях неотложной помощи и отделениях стационаров может уменьшать риск необоснованной антибиотикотерапии, а также ненужных диагностических исследований, в том числе рентгенографии грудной клетки. Особенно важен экспресс-тест при диагностике гриппа, так как может быть начато этиотропное лечение ингибиторами нейроаминидазы.

• Лицам с симптомами гриппоподобного заболевания рекомендовано определение РНК вирусов гриппа в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом ПЦР на вирусы гриппа А и В для своевременного назначения специфической этиотропной терапии [1, 10, 21, 31, 32].

Комментарии: ПЦР — наиболее эффективный метод, который позволяет обнаружить нуклеиновые кислоты вируса в среднем до 7 дней, и максимум — до 2 недель от начала заболевания (при условии сохранении признаков поражения верхних дыхательных путей). Результаты получают в течение 4—6 ч после представления образца.

• Лицам с симптомами ОРВИ рекомендовано проведение молекулярно-биологического исследования мазков со слизистой оболочки носоглотки на возбудителя COVID-19 для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших [35].

Обследование на возбудителя COVID-19 проводится в зависимости от текущей эпидемической обстановки.

Инструментальные диагностические исследования

• Выполнение пульсоксиметрии с измерением SpO_2 рекомендовано пациентам со среднетяжелой и тяжелой формой ОРВИ для ранней диагностики респираторных нарушений [35—37].

• Пациентам при подозрении на развитие пневмонии рекомендовано выполнение рентгенографии легких [30, 36, 38—41].

• Рентгенография придаточных пазух носа рекомендуется пациентам с затруднением носового дыхания при подозрении на синусит, вызванный присоединением бактериальной флоры для своевременной консультации отоларинголога и оказания специализированной помощи [41—44].

• Пациентам при подозрении на поражение сердца рекомендовано выполнение электрокардиографии для своевременной диагностики нарушений ритма сердца [2, 36, 46, 47].

Иные диагностические исследования

• Пациентам с ОРВИ при подозрении на развитие отита или синусита рекомендована консультация врача-оториноларинголога для определения дальнейшей тактики ведения пациента [43—45].

Принципы лечения больных с ОРВИ

Принципы лечения больных с ОРВИ предусматривают решение следующих задач: предупреждение дальнейшего развития патологического процесса, обусловленного заболеванием, достижение полного и стойкого

выздоровления; профилактика развития возможных осложнений заболевания.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы: период заболевания; тяжесть заболевания; клиническая форма заболевания; ведущие клинические проявления и особенности течения заболевания с учетом признаков иммунодефицита, возраст больного; наличие и характер осложнений, коморбидных заболеваний; доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.

Рекомендовано лечение в амбулаторных условиях пациентов с легкой и среднетяжёлой формой ОРВИ. В случае безуспешности проводимого лечения или невозможности его проведения в амбулаторных условиях рассматривается вопрос о госпитализации в стационар. Рекомендована госпитализация пациентов, переносящих заболевание в тяжелой форме, с осложнениями болезни, а также по эпидемическим показаниям в инфекционные отделения медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь детям с инфекционными заболеваниями [1, 2, 14].

Консервативное лечение

Этиотропная (противовирусная терапия, препараты с доказанным противовирусным действием)

Этиологическая диагностика ОРВИ и гриппа требует времени и не всегда возможна, поэтому противовирусное лечение можно начинать при наличии показаний, без идентификации возбудителя ОРВИ и гриппа, руководствуясь анамнезом и клинической картиной заболевания. Такими показаниями являются: гипертермия, среднетяжелая или тяжелая форма или негладкое течение заболевания с самого его начала; наличие сопутствующих хронических болезней, независимо от степени тяжести ОРВИ и гриппа; перенесенное ранее острое инфекционное заболевание (в предшествующие 3 недели).

Пациентам с симптомами ОРВИ рекомендовано назначение противовирусных препаратов для прекращения репликации вирусов. Целесообразность назначения противовирусных препаратов определяется врачом индивидуально для каждого пациента:

• Этиотропная терапия рекомендована при гриппе А (в том числе H1N1) и В в первые 24 – 48 ч болезни [48, 49]. Пациентам, переносящим грипп, могут быть назначены ингибиторы нейраминидазы: Осельтамивир с возраста 1 года или Занамивир детям с 5 лет.

В период эпидемического подъема детям с гриппоподобным заболеванием и наличием факторов риска тяжелой степени тяжести гриппа рекомендовано применение ингибиторов нейраминидазы, причем для достижения оптимального эффекта лечение должно быть начато при появлении первых симптомов заболевания. При отсутствии факторов риска у больного гриппоподобным заболеванием или на фоне эпидемиологического благополучия по гриппу рекомендованы противовирусные препараты прямого или непрямого механизма действия, или иммуномодуляторы. Без этиологического подтверждения лечение ингибиторами нейраминидазы целесообразно при наличии типичных клинических проявлений гриппа у пациента в эпидемический сезон подъема заболеваемости, а также при эпидемиологически связанных случаях (в очагах). На другие респираторные вирусы, не содержащие нейраминидазы, данные препараты не действуют.

• Пациентам с симптомами ОРВИ негриппозной этиологии вне периода сезонного подъема гриппа рекомендовано назначение иммуномодулирующих препаратов с широким противовирусным действием в комплексной терапии. Целесообразность назначения иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии определяется врачом индивидуально для каждого пациента.

Рекомендовано по показаниям использовать препараты:

— ингибитор гемагглютинина вирусов (Умифеновир);

— препараты интерферона альфа 2b (в виде назального спрея и капель, геля и мази для местного применения, глазных капель, суппозиториев);

— индукторы интерфероногенеза (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, тилорон, меглюмина акридонацетат, инозин пранобекс и др.);

— препараты, обладающие иммуностимулирующим и противовирусным действием и содержащие релиз-активные антитела, очищенные к γ-интерферону, к CD4, к гистамину, к белкам главного комплекса гистосовместимости в различных комбинациях;

— многокомпонентные препараты на основе малого содержания лечебных трав и минеральных компонентов (Энгистол®).

Применение препарата Энгистол® (МНН отсутствует) [50 – 52] способствует повышению активности альвеолярных макрофагов, являющихся одним из важнейших компонентов первой линии иммунной защиты, стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов человека и функцию Т-лимфоцитов, вырабатывающих ИФН- . Энгистол® повышает секрецию ИФН I типа и ингибирует репликацию вирусов, чаще всего вызывающих ОРИ у детей (вирусы гриппа А, риновирусы, вирусы простого герпеса 1 типа, аденовирусы 5 типа, РС-вирусы). Кроме того, была продемонстрирована противовоспалительная активность препарата, что способствует облегчению состояния пациента, уменьшению проявления симптомов [50 – 53]. Применяется у детей с 3 лет.

Патогенетическая и симптоматическая терапия

• Рекомендуется обязательное проведение базисной терапии всем пациентам независимо от тяжести течения заболевания [2, 10, 54].

Базисная терапия включает в себя полупостельный или постельный режим в зависимости от самочувствия, диету. В рацион включают легко усвояемые продуты, богатые витаминами (нежирные сорта мяса, рыбы, молочные продукты и молочнокислые продукты, фрукты, овощи, натуральные соки, компоты).

Жидкость назначается с учетом физиологической потребности с добавлением на патологические потери (гипертермию, одышку и т.д.) Дети первого года жизни находятся на грудном вскармливании или получают адаптированные смеси по показаниям (в зависимости от возраста и особенностей соматического статуса)

• В качестве противовоспалительной детоксикационной, спазмолитической терапии детям с рождения рекомендовано использование многокомпонентного препарата Вибуркол® (МНН отсутствует) в форме суп-

позиториев ректальных с целью облегчения симптомов ОРВИ.

Вибуркол® в клинических исследованиях снижал выраженность таких симптомов ОРВИ, как нарушение аппетита и сна, плач, беспокойство, лихорадка [55, 56]. При хорошем профиле безопасности и возможности длительного применения Вибуркол® не вызывает значительного и резкого снижения температуры тела и, таким образом, не блокирует защитное действие лихорадки как важнейшего звена естественной иммунной защиты при инфекционном процессе, а лишь устраняет ее избыточность [57]. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано противовоспалительное, обезболивающее, детоксикационное, спазмолитическое действие препарата [58]. Вибуркол® также может являться препаратом выбора при затруднении в дифференциальной диагностике между симптомами ОРВИ и прорезывания временных зубов, а также при их одновременном сочетании. Вибуркол®, имея натуральный состав и низкие дозировки, не вызывает аллергических реакций.

• При синдроме ринита рекомендуется проводить ирригационно-элиминационную терапию, т. к. данная терапия эффективна и безопасна. Введение в нос натрия хлорида (0,9%) или стерилизованного раствора морской воды в виде орошения слизистой носа несколько раз в день обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия [59—61].

• При выраженном затруднении носового дыхания рекомендуется назначение местных препаратов, обладающих сосудосуживающим действием — «деконгестанты и другие препараты для местного применения интраназально» коротким курсом не более 5 дней [61—63].

Данные препараты не укорачивают длительность насморка, но могут облегчить симптомы заложенности носа, а также восстановить функцию слуховой трубы. У детей 0—6 лет применяют оксиметазолин 0,01—0,025%, ксилометазолин 0,05% (с 2 лет), у старших — более концентрированные растворы. Могут применяться и другие препараты этой группы в соответствии с инструкциями.

• Рекомендуется для уменьшения воспаления и отека, восстановления функции ресничек и структуры слизистой, активации мукозального иммунитета многокомпонентный назальный спрей Эуфорбиум композитум® Назентропфен С (МНН отсутствует).

Клинические исследования препарата показали эффективное уменьшение симптомов ринита, улучшение проходимости носовых ходов, отсутствие привыкания и синдрома отмены, отсутствие побочных эффектов. Эуфорбиум композитум® Назентропфен С способствует уменьшению воспаления, восстановлению структуры и функции слизистой носа и подавлению репликации ряда вирусов (в частности, РСВ, вируса простого герпеса 1 типа, парагриппа типа А) [64—67]. Результаты исследования показывают, что использование спрея Эуфорбиум композитум® Назентропфен С поддерживает целостность эпителиального барьера, улучшает иммунологическую и мукоцилиарную функцию во время вирусной инфекции [68]. Препарат также может быть использован длительным курсом в комплексной терапии аллергического ринита, который может сочетаться и/или одновременно протекать вместе с ринитом на фоне острой вирусной инфекции.

• Рекомендуются к применению жаропонижающие средства только на основе препаратов, содержащих парацетамол до 60 мг/кг/сут или ибупрофен до 30 мг/кг/сут с целью снижения температуры тела у детей при ОРВИ [69—73].

Комментарии: жаропонижающие препараты у здоровых детей старше 3 месяцев оправданы только при лихорадке выше 38°С. При менее выраженной температуре средства, снижающие температуру, показаны детям до 3 месяцев, пациентам с хронической патологией, а также при связанном с температурой дискомфорте. Регулярный (курсовой) прием жаропонижающих нежелателен, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры.

• В температурном окне до 38°С, а также в промежутке между приемами жаропонижающих, рекомендовано применение препарата Вибуркол® в виде ректальных суппозиториев, так как он не оказывает литического действия на температуру и не нарушает иммунный ответ организма [57].

• Рекомендуется лихорадящего ребенка раскрыть, обтереть водой с температурой 25—30°С [70, 72] для улучшения теплоотдачи и снижения температуры тела.

• Проведение регидратационной оральной или инфузионной терапии рекомендуется детям со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести ОРВИ при стационарном лечении с целью дезинтоксикации и коррекции водно-электролитного баланса с использованием растворов для внутривенного введения: растворы электролитов, электролиты в комбинации с углеводами, углеводы (с учетом возраста детей и показаний) [1, 2, 10, 69, 73—75].

Парентеральное введение жидкости проводят исходя из расчета физиологической потребности, текущих патологических потерь и имеющегося дефицита жидкости.

• Не рекомендуется использование противомикробных препаратов системного действия для лечения неосложненных ОРВИ и гриппа, в том числе если заболевание в первые 10 дней болезни сопровождается риносинуситом, конъюнктивитом, ларингитом, крупом, бронхитом, бронхообструктивным синдромом [76—78].

Антибактериальная терапия в случае неосложненной вирусной инфекции не только не предотвращает бактериальную суперинфекцию, но способствует ее развитию из-за подавления нормальной флоры человека в различных биотопах.

• Не рекомендовано одновременное применение отхаркивающих и противокашлевых средств пациентам с кашлем [3, 10, 75—82].

Назначение противокашлевых средств пациентам с кашлем может способствовать застою мокроты за счет подавления кашлевого рефлекса.

Иное лечение

• При ОРВИ рекомендуется терапия местными средствами в виде полосканий, теплого питья, ингаляций, таблеток и пастилок для рассасывания, физиотерапевтических процедур с целью уменьшения местного воспаления, выраженности болевого синдрома, профилактика вторичного инфицирования повреждённой слизистой ротоглотки [1, 14, 72].

• Терапия проводится по назначению врача с учетом показаний к применению и возрастных ограничений.

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение

Медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Рекомендуется проводить медицинскую реабилитацию реконвалесцентов ОРВИ в медицинских организациях государственной системы здравоохранения или профильных структурных подразделениях медицинских организаций, включая центры восстановительной медицины и реабилитации, а также санаторно-курортное лечение [1 – 3].

Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактические мероприятия направлены на раннюю и активную диагностику, изоляцию пациентов из организованных коллективов.

Профилактика ОРВИ. Заболевшего ребенка следует оставить дома (не водить в детский сад или школу). Первостепенное значение имеют меры, препятствующие распространению вирусов: ношение масок, мытье поверхностей в окружении больного, соблюдение режима проветривания, тщательное мытье рук после контакта с больным. Ежегодная вакцинация против гриппа с возраста 6 месяцев снижает риск этой инфекции.

Доказано также, что вакцинация детей от гриппа и пневмококковой инфекции уменьшает вероятность развития острого среднего отита у детей и осложненного течения ОРВИ.

Организация оказания медицинской помощи

Ребенок при ОРВИ обычно наблюдается в амбулаторно-поликлинических условиях медицинским работником в случае легких и среднетяжелых форм с гладким течением ОРВИ. Повторный осмотр необходим при сохранении температуры более 3 дней или ухудшении состояния.

Стационарное лечение (госпитализация) может потребоваться при развитии осложнений и длительной фебрильной лихорадке.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию детей с ОРВИ:

• наличие признаков респираторного дистресса (одышка, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, кряхтящее/стонущее дыхание);

• обструктивные заболевания верхних и нижних дыхательных путей (стеноз гортани, бронхообструктивный синдром, бронхиолит) при наличии признаков дыхательной недостаточности; частота дыхательных движений у ребенка до 2 месяцев > 60 в минуту, у ребенка в возрасте 2 – 11 месяцев > 50 в минуту, у ребенка старше 1 года > 40 в минуту; втяжение нижней части грудной клетки при дыхании;

• снижение сатурации крови кислородом (SpO_2) менее 95% при дыхании комнатным воздухом;

• наличие выраженных симптомов интоксикации: ребенок вялый и сонливый, недоступен контакту или резко выраженно беспокоен, отказ от питья, гиперестезия, судороги;

• повторные рвоты;

• снижение мочеотделения;

• сохранение высокой лихорадки (более 4 – 5 суток) с рефрактерностью к жаропонижающим средствам;

• признаки развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС и др.;

• наличие тяжелых преморбидных заболеваний/состояний;

• дети до 3 месяцев с фебрильной лихорадкой в связи с высоким риском развития у них тяжелой бактериальной инфекции.

Показания для госпитализации в стационар пациентов старше 18 лет:

• тахипноэ более 24 дыханий в минуту;

• гипоксемия (SpO_2 <95%);

• наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки;

• коморбидные заболевания с риском их утяжеления.

Критерии выздоровления:

• отсутствие интоксикации;

• отсутствие осложнений;

• нормализация функций всех пораженных органов.

Литература

1. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. акад. РАМ Н. Д. Ющука, акад. РАЕН Ю. Я. Венгерова. — 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2019; 1004 с.

2. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение профилактика: клиническое руководство/ Геппе Н.А и др — 3-е изд. обновленное и переработанное М. Издательство МедКом- про, 2022; 254 с.

3. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред академика РАН Д. К. Львова. М: ООО «Издательство «Медицинское Информацилонное агенство», 2013; 1200 с.

4. Государственный доклад «О состоянии санитарно – эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.

5. Государственный доклад «О состоянии санитарно – эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.

6. Государственный доклад «О состоянии санитарно – эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021

7. Шкарин В.В., Сергеева А. В. Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей. Детские инфекции. 2017;1(16):51-56

8. Каннер Е.В., Печкуров Д. В., Горелов А. В. Эпидемиологическая характеристика острых инфекций с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019;2:24-30.

9. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / под ред. проф. В. Н. Тимченко. — 4-е издание, испр, и доп. —СПб: СпецЛит, 2012. — 623 с.

10. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей /Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, Л. М. Цыбалова и др.; под ред. Л.В. Осидак. — 3-е изд., доп. — СПб: ИнформМед, 2014. — 256 с.

11. Савиных В. А., Калужских Т.И., Савиных М.В.,Зайцева Е. Г. Респираторносинтициальная инфекция у детей в Кировской области. Журнал инфектологии.2019; 4(11): Прил.1.117-118.

12. Шарипова Е. В., Бабаченко И. В., Щербатых М.А. Поражение дыхательных путей при бокавирусной инфекции у детей. Детские инфекции. 2020; 19 (2): 14—18.

13. Ровный В.Б. Клинико-эпидемиологические особенности респираторносинцитиальной инфекции у детей разного возраста. / В.Б. Ровный, Ю.В. Лобзин,

14. Детские инфекционные болезни. Учебное пособие /И.О. Стома и др./ Гомель:ГомГМУ; 2021, 412с.

15. Хмилевская С.А, Зрячкин Н.М., Михайлов В. Е. Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии. Журнал инфектологии. 2019;3 (11):38-45.

16. Соколовская В. В., Грукова А. И., Жилина Е. А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения метапневмовирусной инфекции у детей. Журнал инфектологии. 2019;4(11): Прил.1.121-122.

17. Ситников И.Г., Фазылов В. Х., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Малышев Н.А., Еганян Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исход заболевания (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLUEE). // Клин. мед. 2017; 95(7): 634—641.

18. Смирнов В. С., Петленко С.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции. С-ПБ: Гиппократ; 2019.248с.

19. Хмилевская С.А, Зрячкин Н.М., Михайлов В. Е. Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии. Журнал инфектологии.2019;3 (11):38-45.

20. Булгакова В.А., Поромов А.А., Грекова А.И., Пшеничная Н.Ю., Сельскова Е.П., Львов Н. И., Ленева И.А., Шестакова И.В., Малеев В.В. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. Терапевтический Архив. 01.2017; с. 61—70.

21. Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии. / под ред. А. А. Баранова. М.:Гэотар-Медиа. 2009. — 2-е изд.

22. Meremikwu MM, Oyo-Ita A. Physical methods versus drug placebo or no treatment for managing fever in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004264. DOI: 10.1002/14651858.CD004264.

23. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и течение острых респираторных заболеваний. СПб.: Гиппократ. 2000; 184 с.

24. Инфекционные болезни у детей: Руководство для врачей. —2-е издание, испр. и доп./ под ред. В. В. Ивановой.— М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009.—832 с.

25. Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. Поляков Д.П., Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В., Казанова А.В., Максимова Е.А. 2016; 19 с.

26. Левина А.С. Респираторные инфекции как фактор развития кардиальных нарушений. // А.С. Левина, И. В. Бабаченко, С. Н. Чупрова, Н.В. Кочевая, И. Ю. Мельникова, В. Е. Карев. Материалы всероссийского ежегодного конгресса / Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика. 2015 г. Журнал инфектологии. 2015. Приложение. 4 (7): 52.

27. Мартынов А. И., Малявин А. Г., Журавлева М. В. с соавт. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей». Профилактическая медицина. 2019; 22(4): 144—151.

28. Trippella G, et al. Inflammatory biomarkers to guide diagnostic and therapeutic decisions in children presenting with fever without apparent source. J Chemother 2018.

29. Рачина С.А., Козлов Р. С., Таточенко В. К., и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18. № 1. С. 20—32.

30. Лабораторные критерии прогноза течения острых респираторных инфекций у детей: медицинская технология. Алексеева Л.А., Бабаченко И.В., Григорьев С.Г., Бессонова Т.В., Макаренкова Е. В., Евдокимов К.В., Шарипова Е.В. «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей»: научные труды, том 7. / под редакцией академика РАН Ю.В. Лобзина, профессора Н.В. Скрипченко. — Санкт-Петербург, 2017. — С.32-40.

31. Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции. Клинические рекомендации // ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, 2016.—62 с.

32. Esposito S. et al. Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice? Front Cell Infect Microbiol 9, 196. 2019. PMID 31275863.

33. Echavarría M, et al. Clinical impact of rapid molecular detection of respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection. J Clin Virol 2018 — Clinical Trial. PMID 30267999.

34. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD006452. DOI: 10.1002/14651858.CD006452.pub4.

35. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 14 (27.12.2021).

36. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р. С., Авдеев С. Н., Тюрин И. Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О. В. 20

37. Малявин А. Г., Бабак С.Л. с соавт. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия. 2019; 5:101-152.

38. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review [published correction appears in JAMA. 2017 Oct 3;318(13):1284]. JAMA. 2017;318(5):462—471. doi:10.1001/jama.2017.9039.

39. Chao JH, Lin RC, Marneni S, Pandya S, Alhajri S, Sinert R. Predictors of Airspace Disease on Chest X-ray in Emergency Department Patients With Clinical Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med. 2016;23(10):1107—1118. doi:10.1111/acem.13052.

40. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М. Боргес. 2019. 300 с.44

41. Chao JH, Lin RC, Marneni S, Pandya S, Alhajri S, Sinert R. Predictors of Airspace Disease on Chest X-ray in Emergency Department Patients With Clinical Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med. 2016;23(10):1107—1118. doi:10.1111/acem.13052.

42. Лопатин А. С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов. -2009-26 с.

43. Smith M.J. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. Pediatrics. 2013 Jul;132(1): e284-96.

44. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., Darrow D.H., Glode M.P. et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013 Jul;132(1): e262-80.

45. Рачина С.А., Козлов Р. С., Таточенко В. К., и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и Лор-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18. № 1. С. 20—32.

46. Войтенков В. Б. Инструментальные методы диагностики кардиальной патологии при инфекционных заболеваниях / В.Б. Войтенков, С.Н. Чупрова, И.В. Бабаченко и др. // Журнал инфектологии, 2018. — №1 (т.10). — С 15—23.

47. Алгоритм диагностики поражений сердца при инфекционных заболеваниях у детей: медицинская технология. «Со-

временные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей»: научные труды, том 7./ под редакцией академика РАН Ю.В. Лобзина, профессора Н.В. Скрипченко. — СанктПетербург, 2017. — С. 68-83.

48. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: принципы выбора препаратов для лечения (доказательная медицина) и схемы назначения, алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Специфическая профилактика гриппа. Метод. Рекомендации [авторы-составители: Никифоров В.В. и др.]. — М.: Спецкнига — 2019. — 32 с.

49. Сологуб Т. В. Грипп в современных условиях: Противовирусная терапия прямого действия. Медицинский совет. 2015; №4: с. 36—45.

50. Wronski S, Dannenmaier J, Schild S, Macke O, Müller L, Burmeister Y, et al. Engystol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. PLoS One. 2018 Apr 19;13(4):e0195822. DOI: 10.1371/journal.pone.0195822

51. Roeska K, Seilheimer B. Antiviral activity of Engystol® and Gripp-Heel®: an in vitroassessment. J Immune Based Ther Vaccines. 2010 Nov 16;8:6. DOI: 10.1186/1476-8518-8-6

52. Oberbaum M, Glatthaar-Saalm ller B, Stolt P, Weiser M. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. J Altern Complement Med. 2005 Oct;11(5):855-62. Erratum in: J Altern Complement Med. 2005 Dec;11(6):1122. DOI: 10.1089/ acm.2005.11.855

53. Kukes I.V. Investigation of the effectiveness of the use of the immunomodulatory drug Engistol in animals with respiratory pathology. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2022; (4): 22—26. DOI 10.46393/27132129_2022_4_22

54. Мартынов А.И., Малявин А.Г., Журавлева М.В. с соавт. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей». Профилактическая медицина. 2019; 22(4): 144—151.

55. Nikolaeva SV, Ploskireva AA, Khlypovka YuN, Petrov VA. Viburcol in pediatric practice. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2018; 13(6): 67—71. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-6-67-71 (In Russian).

56. Muzyka AD, Melekhina EV. Antipyretic drugs in children: problems and solutions. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2019; 14(2): 73—80. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-73-80 (In Russian).

57. Gottval'd R, Vaizer M. Antigomotoksicheskoe lechenie vozbuzhdeniya s likhoradkoi i bez nee u detei. Mezhdunarodnyi zhurnal biomeditsinskikh issledovanii i terapii 1999;28(6):308-312. (In Russian).

58. Кукес И.В., Поздняков Д.И. Фармакодинамические свойства препарат Вибуркол® с позиции иммунофармакологии. Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. 2025; 1(14): 17-25. doi: 10.56356/27827259_2025_14_17

59. King D., Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 20;4:CD006821. doi: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.

60. Papsin B, McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. Can Fam Physician. 2003.

61. Лопатин А. С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов. -2009-26 с.

62. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., Darrow D.H., Glode M.P. et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013 Jul;132(1):e262- 80.

63. Deckx L, De Sutter AIM, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD009612. DOI: 10.1002/14651858.CD009612.pub2.

64. Glatthaar-Saalmüller B, Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2001 Aug;8(4):207-12. DOI: 10.1159/000057223

65. Glatthaar-Saalmüller B, Borner M, Weiser M. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. Biologische Medizin. 2002;31(4):194-195.

66. Shmolts M, Metelmann Kh. Modulyatsiya sinteza tsitokinov v leikotsitakhcheloveka otdel'nymi komponentami kombinirovannogo gomeopaticheskogo nazal'nogo spreya. Biomed Ter. 1999;17(2):61-63. (In Russian).

67. Metel'mann Kh, Glattkher-Saalmyuller B. Protivovirusnoe deistvie gomeopaticheskogo preparata. Biomed Ter. 2000;18(1):160-164. (In Russian).

68. Rajput C, Ganjian H, Muruganandam G, et al. Euphorbium compositum SN improvesthe innate defenses of the airway mucosal barrier network during rhinovirusinfection. Respir Res. 2024;25(1):407. DOI:10.1186/s12931-024-03030-7

69. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:8. 52

70. Meremikwu MM, Oyo-Ita A. Physical methods versus drug placebo or no treatment for managing fever in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD004264. DOI: 10.1002/14651858.CD004264.

71. Tolba M., Abdelrahim M., Fahmy S. et al. The Effect of Nimesulide Compared to Other NSAIDs on Liver Functions in Children. Beni-Suef University Journal of Applied Sciences 2012; 1(2): 26-31

72. Баранов А. А. (ред.). Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии. М.Гэотар-Медиа. 2-е изд. 2009.

73. Баранов А. А., Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. М., 2011, 211 стр.

74. Александрович Ю. С., Гордеев В. И., Пшениснов К. В. А46 Неотложная педиатрия: учебное пособие / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев, К. В. Пшениснов. — СПб.: СпецЛит, 2010 — 568 с.

75. Викулов Г. Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018, №8 (1). —с. 5—11.

76. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6:CD000247

77. Баранов А. А., Страчунский Л. С. (ред.) Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации, 2007 г. КМАХ 2007; 9(3):200-210.

78. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2014 Nov24;(11):CD001831.

79. The common cold in children: Management and prevention https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-children-management-andprevention (last updated: May 26, 2020)

80. Acute pharyngitis in children and adolescents: Symptomatic treatment https://www.uptodate.com/contents/acute-pharyngitis-in-children-and-adolescentssymptomatic-treatment?topicRef=16629&source=see_link (last updated: Nov 15, 2019)

81. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. Am Fam Physician. 2019 Sep 1;100(5):281-289. PMID: 31478634

82. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., Пак Т.Е., Бальцерович Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Михайлова Е.В., Перминова О.А., Сабитов А.У., Спиваковский Ю.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л. Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей. Лечащий врач. 2017; 10: 25—33.

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, Flanagin A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книгина английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006.Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.:ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА,1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплан-татов». — 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 A61H23.00. 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, Vandeberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdts 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. Mikrobiologicheskiy monitoring vozbuditeley ostrykh kishechnykh 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 boleznyam [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).