Главное военно-медицинское управление МО РФ
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области
Санкт-Петербургская общественная организация
«Человек и его здоровье»

ВСЕРОССИЙСКАЯ ЕЖЕГОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

МАТЕРИАЛЫ

5-6 декабря 2022

Санкт-Петербург
2022

Научное издание

Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция
НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Материалы
СПб.: 2022. – 306 с.

Рецензент: Гусев Д.А.
д.м.н., профессор,
Главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,
Главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина,
Санкт-Петербург

Подготовлено на основе материалов, присланных авторами.
Редакция не несет ответственности за содержание опубликованной информации.

ISBN 978-5-6046956-4-7

© «Человек и его здоровье», составление, оформление, 2022
© Коллектив авторов, 2022



ВСЕРОССИЙСКАЯ ЕЖЕГОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

СТАТЬИ

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Абдуллаев М.А., Набиев Т.А.
Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр дерматовенерологии и косметологии,
г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Цель. *Оценка эффективности комплексного лечения пиллома-вирусной инфекции(ПВИ) с включением Nd: YAG-лазерного фотодермолизиса.*

Материал и методы. *У 120 пациентов с ОК на фоне с папилломавирус-ной инфекции(ПВИ) изучали состояние иммунной системы и эффективность комплексного лечения с использованием Nd: YAG-лазерного фототермолизиса.*

Результаты. *Выявлена тенденция повышения экспрессии Arg72 гена p53 в группе с вирусом папилломы человека(ВПЧ) 16/18 у больных с остроко-нечными кондиломами(ОК), достоверное снижение относительного количе-ства CD3-клеток и CD4-клеток по сравнению с нормой ($p<0,001$), содержание CD8-клеток было достоверно увеличено ($p<0,05$). Установлено повышение уровней провоспалительных цитокинов и снижением концентрации мнтерфе-рона (ИНФ)-α и ИНФ-γ.*

Выводы. *Комплексный метод лечения больных ОК(интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, фототермолизис с применением импульсного Nd:YAG-лазера, диоксотетрагидрогкситетрагидронафталин), оказывает вы-раженный терапевтический эффект, уменьшает рецидивы заболевания, спо-собствует восстановлению выявленных нарушений в системе иммунитета.*

Ключевые слова: *папилломавирусная инфекция, остроконечные конди-ломы, полиморфизма Arg72 гена p53, цитокины, интерферон альфа-2b челове-ческий рекомбинантный, фототермолизис, импульсный Nd:YAG-лазер, диоксо-тетрагидрогкситетрагидронафталин.*

Введение. В последние годы наблюдается значительный рост инфици-рованности населения вирусами папилломы человека (ВПЧ, HPV). Аногенитальные (венерические) бородавки, в том числе остроконечные кондиломы(ОК) представляют собой заболевания, обусловленные ВПЧ и характеризующиеся появлением экзофитных и эндофитных фиброэпителиальных разрастаний на коже и слизистых оболочках половых органов и перианальной области, являются одной из наиболее часто диагностируемых инфекций, передаваемых половым путем. При этом частота встречаемости ОК при папилломавирусной инфекции(ПВИ) составляет приблизительно 19%. Интерес к изучению данной

патологии растет, так как она представляет собой социально значимую проблему из-за онкогенного воздействия вируса.

Существующие схемы терапии пациентов с ПВИ направлены либо на деструкцию папилломатозных очагов, возникающих на месте внедрения вируса, либо на стимуляцию противовирусного иммунного ответа, либо на сочетание этих подходов. Количество рецидивов в среднем составляет 25-30% в течение 3 месяцев после лечения. Рецидивы аногенитальных бородавок чаще всего связаны с реактивацией инфекции, а не с реинфекцией от полового партнера. Комбинированное лечение таких больных, сочетающее иммуномодулирующую и деструктивную терапию, намного эффективней.

Цель. Изучение некоторых показателей иммунного статуса и оценка эффективности комбинированного лечения остроконечных кондилом(ОК) наружных половых органов и перианальной области с использованием Nd: YAG-лазерного фототермолизиса.

Материалы и методы. У пациентов с ОК на фоне с ПВИ изучали состояние иммунной системы (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, интерфероны и циркулирующие иммунные комплексы(ЦИК) и полиморфизм мутации Арг72 в гене p53. Анализ наличия мутации Арг72 в гене p53 проводился методом полимеразно-цепной реакции(ПЦР) с последующим ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) анализом. Цитокины в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (тест-системы АО «Вектор-Бест», Россия). Пациенты I-й группы получали стандартное лечение: электрокоагуляция/криодеструкция, противовирусные препараты (ацикловир), местно мазь (3%-диоксотетрагидрогкситетрагидронафталин), а II-й группы ректальные суппозитории (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный), фототермолизис ОК с применением импульсного Nd:YAG-лазера от 2-х до 4-х процедур с интервалами 7 дней и местно мазь(3%-диоксотетрагидрогкситетраг идронафталин) (2 раза в день в течение 30 дней).

Результаты и обсуждение. Диагностика ОК, помимо клинического осмотра, включает цитологические, гистологические, а также молекулярно-генетические методы исследования, позволяющие идентифицировать генотип ВПЧ. Надо основываться также на характерную топографию и макроскопическую картинуу образований. Применение раствора уксусной кислоты может выявить участки субклинической ВПЧ-инфекции, но этот метод неспецифичен. Дифференциальная диагностика ОК проводится в первую очередь с папулезным ожерельем пениса, а также сифилитическими (широкими) кондиломами. Метод ПЦР позволяет выявлять ДНК ВПЧ высокого онкологического риска на самом раннем этапе, в том числе и при асимптомных формах ОК, что делает возможным максимально раннее проведение терапевтических и профилактических мероприятий. По данным ПЦР в биоптатах кожи у 68,6% больных с ОК был получен положительный результат на наличие HPV hr, а у 37,1% больных

результат тестирования высокоонкогенных типов вируса был отрицательным. Среди 82 больных с ОК и положительным результатом, у половины выявлен HPV hr 16/18, у 28% – HPV hr 31/33 и у 22% сочетание HPV hr 16/18 и HPV hr 31/33 типов ВПЧ. Установлено влияние присутствия того или иного высокоонкогенного типа ВПЧ (16/18, 31/33) на характер экспрессии онкопротеина p53 и течение генитального кондиломатоза. Распределение полиморфизма p53 генотипов по аргинину гена p53 было достоверно выше у больных с ОК(табл.1).

Таблица 1.

Распределение генотипов p53 в группе больных с остроконечными кондиломами и здоровых лиц

Генотип	Здоровые лица (n=35)		Больные с остроконечными кондиломами (n=35)		χ^2, p	OR ($CI_{95\%}$)
	Абс.	%	Абс.	%		
RR	13	38	14	39	χ^2=1,43 p=0,49	0,96 (0,53-1,75)
PR	15	45	18	50		0,82 (0,46-1,46)
PP	7	17	3	9		1,66 (0,70-3,93)

Выявлена тенденция повышения экспрессии p53 в группе с ВПЧ 16/18 у больных с ОК, чем в группах больных с ВПЧ 31/33, группой больных с ОК без ВПЧ 16/18 и 31/33, а также группой здоровых лиц. У больных ОК до начала лечения наблюдается достоверное снижение относительного количества CD3-клеток и CD4-клеток по отношению к данным здоровых лиц (p<0,001). Напротив, относительное содержание CD8-клеток было достоверно увеличено (p<0,05).

Таблица 2.

Показатели иммунной системы у больных с ОК(M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=21)	Больные с ОК (n=120)
CD3-клетки, %	59,38±0,72	49,76±0,15**
CD19-клетки, %	16,76±0,39	21,00±0,14**
CD4-клетки, %	38,62±0,33	29,90±0,17**
CD8-клетки, %	18,00±0,34	20,22±0,12*

*Примечание: * – достоверность по отношению к данным группы контроля*
** – p<0,05; ** – p<0,001*

У больных в сыворотке крови установлено достоверное снижение концентрации как интерферона-α (p<0,001), так и интерферона-γ (p<0,001) по сравнению с данными группы контроля(норма) и в среднем они равнялись 37,97±0,71 пг/мл и 16,51±0,31 пг/мл соответственно, при 44,24±1,75 пг/мл и 21,19±0,65 пг/мл в норме. Это показало нарушение цитокинового статуса сыворотки крови при ОК, выражающееся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО-α (фактора некроза опухоли-α) и снижением концентрации ИНФ-α и ИНФ-γ.

Анализ нарушений иммунологических показателей у больных ОК показал, что иммунная система играет значительную роль в возникновении и развитии патологического процесса. В связи с этим при проведении терапии больных с данной патологией целесообразно провести коррекцию системы иммунитета и цитокинового статуса.

Таблица 3.

Влияние терапии на показатели цитокинового статуса у больных остроконечными кондиломами (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Метод лечения	
	Традиционный (I группа, n=49)	Комплексный (II группа, n=71)
ФНО-α, пг/мл	29,51±1,45	34,87±1,42
	28,44±1,27	23,38±1,00***
ИНФ-α, пг/мл	38,82±1,16	37,38±0,90
	40,39±0,90	42,49±0,80**
ИНФ-γ, пг/мл	17,20±0,47	16,03±0,41
	18,65±0,39	20,10±0,34**

Примечание: в числителе – данные до лечения в знаменателе – данные после лечения
p – достоверность данных по отношению к данным до лечения
** – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001*

Патогенез вирусных инфекций – иммунозависимый; их клиническая манифестация обычно связана с дефектами различных звеньев иммунитета. Важнейшей причиной клинической манифестации ПВИ и ее рецидивов являются нарушения в иммунной системе. После заражения ВПЧ влияет на пролиферацию клеток – усиливает ее и вызывает разрастание эпителия, что может в дальнейшем привести к появлению новообразований (продуктивная стадия). Время от момента инфицирования до клинических проявлений, может варьировать и зависит от вирусной нагрузки – титра инфекционных частиц. Низкий титр, как правило, приводит к формированию латентной инфекции(носительству). Развитие злокачественного процесса происходит из-за нарушения внутриклеточных

механизмов и определяет необходимость изучения ключевых этапов развития канцерогенеза. Проникая в клетку, вирус использует клеточные системы для получения собственных белков. В первую очередь синтезируются белки, необходимые для поддержания и репликации вирусной ДНК. Кодирующие их гены обозначаются E(early). К ранним генам относят гены E1-E8. В процессе озлокачествления наиболее важную роль играют гены E6 и E7, которые интегрируются в геном клетки-хозяина и вызывают пролиферацию. После наработки ДНК активируются поздние(late) гены L1 и L2. Одним из показателей результативности терапии рецидивирующей ПВИ является исчезновение генома ВПЧ из очагов поражения. Интегрированная стадия инфекции, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток, является первым шагом к опухолевой трансформации, так как происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но с сохранением онкогенов E6 и E7 с их последующей гиперэкспрессией. Активная репродукция ВПЧ в инфицированных клетках индуцирует образование «агрессивного» эстрогена 16α-гидроксиэстрона. Формируется порочный круг, при котором вирус через образование «агрессивной» формы эстрогена создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. При инфицировании типами высокого риска E6 и E7 действуют в качестве онкогенов, необходимых для развития рака аногенитальной области. Одной из важных мишеней белка E6 высокого риска является транскрипционный фактор p53. E6 связывается с клеточным E3 убиквитин-лигаза E6-ассоциированным белком (E6AP) и вызывает деградацию p53, а также подавление функции p53, блокируя его ацетилирование.

Исследования свидетельствуют о существенных изменениях цитотоксической активности NK-клеток (натуральных киллеров) при заболеваниях вирусной этиологии. У инфицированных высокоонкогенными ВПЧ, наблюдается прогрессирующее снижение цитотоксического индекса NK-клеток, коррелирующее со степенью изменений эпителия и максимально выраженное при раке шейки матки. Еще более показательными являются изменения интерферонового статуса, характеризующиеся снижением способности к продукции α-, β- и γ-интерферонов(ИНФ).

Для изучения морфологической картины ОК биопсийные материалы были подвергнуты световой микроскопии. Биоптаты ОК были взяты с очагов расположенных в генитальной и перианальной областях. При микроскопическом исследовании ОК гениталий и перианальных областей установлены своеобразия в их строении. После внедрения вирусов в эпителиальные клетки раздражаются структурные компоненты дермы и происходит папилломатозное разрастание соединительно-тканных клеток и волокнистых структур. Следует отметить, что в биоптатах с очагов, часто рецидивирующих ОК, выявляется нарушение границ между эпидермисом и дермой, появление митозов среди эпителиоцитов и обнаруживаются диспластические процессы, которые свидетельствуют о повышении риска малигнизации ОК и развитии неопластических заболеваний гениталий.

Выявлено, что у больных с ОК в основной группе эпителизация ран на слизистых оболочках в среднем завершалась за 6,9 ± 0,16 дня, а в группе больных, получавших традиционную терапию – за 10,1 ± 0,18 дней. У больных данной группы после традиционной терапии эпителизация ран на коже прекращались на 12,9 ± 0,18 день лечения. А у больных, леченных комплексно, эпителизации ран на коже заканчивалась через 8,8 ± 0,14 дней после лечения. Комплексное лечение больных ПВИ ускоряло элиминацию ПВИ из покровных тканей гениталий, что проявлялось отсутствием рецидива ОК.

Выводы. Правильный подход к лечению ВПИ должен быть основан на принципах современного здравоохранения: в переходе от традиционной клинической к персонализированной диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом индивидуальных показателей пациента, в том числе биомаркеров вирусной молекулярной природы; выборе тактики лечения с учетом индивидуальных показателей больных. Примененный комплексный метод лечения больных ОК, заключающийся в применении ректальных суппозиторий (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный), фототермолизис ОК с применением импульсного Nd:YAG-лазера, а также местно мазь (3%-диоксотетрагидрогкситетрагидронафталин), оказывает положительный терапевтический эффект, уменьшает рецидивы заболевания, способствует восстановлению выявленных нарушений в системе иммунитета и не приводит к появлению травматических очагов с аутоинокуляцией.

Литература:

1. *Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Гинекология. 2019; 21 (1): 28–32.*
2. *Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий. Медицинский совет. 2020;(3):107–113.*
3. *Каиль-Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Особенности клиники и терапии ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний аногенитальной локализации. Гинекология. 2019; 21 (2): 49-54.*
4. *Назарова Н.М., Павлович С.В., Аттоева Д.И. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: принципы диагностики, лечения, профилактики. Медицинский совет. 2019; 7: 82-86.*
5. *Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. Гинекология. 2018; 20 (3): 5–11.*
6. *Хрянин А.А., Решетников О.В. Персонализированный подход к лечению пациентов с аногенитальными бородавками. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 75–80.*

7. *G.Bui T.C., Scheurer M.E., Pham V.T. et al. Intravaginal practices and genital human papillomavirus infection among female sex workers in Cambodia J. Med. Virol. 2018; 8:54-60.*
8. *Yu X., Zheng H. Infections after photodynamic therapy in Condyloma acuminatum patients: incidence and management. /Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2018;5(14):14000-14005.*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГОКОККОВОЙ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Архипина С.А., Симаков И.М., Курочкин О.А.
Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева,
г. Орёл

Резюме. *Менингококковая инфекция на современном этапе до сих пор остается трудноразрешимой проблемой здравоохранения, смертность от которой в эру антибиотиков широкого спектра действия не снижается. Заболевание варьирует от легких локализованных, до тяжелых генерализованных форм [1]. Менингококковая инфекция у детей в виде менингококкцемии и менингита характеризуется неравномерным распределением по регионам [3]. Генерализованные формы отличаются тяжестью течения, большой частотой развития неотложных состояний и высоким показателем летальности: 12 и более на 100 000 детей [4]. На территории Российской Федерации отмечается незначительное превалирование менингококка серогруппы В (25-32%) [2].*

Актуальной проблемой здравоохранения на сегодняшний день является повсеместная распространенность коронавирусной инфекции (COVID-19), протекающей как в легких, так и в тяжелых формах с высокой летальностью [6]. В статье отражен редкий клинический случай сочетанного течения менингококковой и коронавирусной (COVID-19) инфекций [5].

Ключевые слова: *менингококковая инфекция, менингококцемия, гнойный менингит, коронавирусная инфекция, COVID-19, ДВС-синдром, пневмония.*

Клинический случай. Больной Р., 2020 г.р. (возраст 2 года 2 мес.) находился на стационарном лечении с 15.05.202 г. по 02.06.2022 г. Поступил в реанимационное отделение Научно-клинического многопрофильного центра медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой на 6 день болезни с диагнозом «Менингококковая инфекция, тяжелое течение? Менингококцемия. ИТШ 1 ст.

ДВС-синдром?» При поступлении жалобы на лихорадку до фебрильных цифр, общую слабость, наличие обильной пятнисто-папулезной сыпи и геморрагических элементов петехиального характера на коже туловища и конечностей. Из анамнеза заболевания известно, что мальчик болен с 09.05.2022, когда появился насморк. Родители самостоятельно капали в нос капли Риностоп. 14.05.2022 г. повысилась температура тела до 38,8ºС, появилась сыпь на кожных покровах. 15.05.2022 г. ребенок доставлен в приемный покой инфекционного корпуса БУЗ ОО НКМЦ им. З.И. Круглой с диагнозом: «Вирусно-бактериальная инфекция, экзантема неуточненная», где осмотрен дежурным врачом. При осмотре состоянии средней степени тяжести, элементов геморрагической сыпи не выявлено, отмечались пятнисто-папулезные высыпания. От госпитализации в инфекционный стационар родители отказались. С 15.05.2022 количество элементов сыпи увеличилось, появились геморрагические компоненты, ребенок стал вялым, слабым, температура тела возросла до 40,2ºС, отмечалась многократная рвота. Бригадой скорой помощи больной доставлен в НКМЦ им. З.И. Круглой, где, учитывая тяжесть состояния, был сразу госпитализирован в отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии. При поступлении состояние тяжелое, выражен интоксикационный синдром; уровень сознания по шкале комы Глазко 12-13 баллов: реагирует на громкую речь, поворачивает голову, реагирует на прикосновение. Менингеальные симптомы отрицательные, ригидности затылочных мышц нет. Температура тела 37,5ºС. Кожные покровы бледные, без цианоза. На коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей обильная пятнисто-папулезная сыпь. На нижних конечностях (стопы, бедра, ягодицы) элементы геморрагической сыпи, преимущественно петехиального характера, несколько элементов неправильной формы в диаметре до 0,5 см. Элементы геморрагической сыпи выявлены также на коже туловища и верхних конечностей. Отмечается кровоизлияние в конъюнктивы и склеры (слева). Слизистая ротоглотки гиперемирована, налетов нет. Дыхание через нос свободное, отделяемого из носовых ходов нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧДД 30 в минуту, SpO2 96-98%. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 138 в минуту. АД 108/66 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

В ходе обследования от 16.05.2022 г. выявлено: общий анализ крови: лейкоциты $10.16x10^9$/л, лимфоциты 15,6%, эритроциты $4,10x10^{12}$/л, гемоглобин 91 г/л, нейтрофилы 77,9%, моноциты 6,1%, СОЭ 42 мм/ч.; СРБ - 96 мг/л; коагулограмма: АЧТВ 48,3 сек, МНО 1,79, ПТИ 39,4%, фибриноген более 5 г/л, тромбиновое время 14,3 сек.; газы крови: pH 7,315, pCO_2 22,6 mmHg, pO_2 83,7 mmHg; УЗИ ОБП и почек: периваскулярные изменения печени, спленомегалия, диффузные изменения паренхимы почек, увеличение размеров почек; ЭХО-КГ: полости сердца не расширены, сократительная способность левого желудоч-

ка не изменена. 16.05.2022г. больной был осмотрен офтальмологом: патологии глазного дна не выявлено; отоларингологом: лор-патологии не выявлено; неврологом: менингококковая инфекция, генерализованная форма, тяжелое течение. Учитывая лабораторные данные, показатели коагулограммы произведено переливание 150 мл одногруппной свежезамороженной плазмы. В этот же день получены данные ПЦР крови: ДНК Neisseria meningitidis положительно (Ct=26,7); мазок из зева методом ПЦР: ДНК Neisseria meningitidis положительно (Ct=19,1). При обследовании респираторного мазка на РНК SARS-Cov-2 методом ПЦР при поступлении – результат положительный (Ct=23,20). Больному выставлен клинический диагноз: Менингококковая инфекция, генерализованная форма (менингококцемия), тяжелое течение. Коронавирусная инфекция (COVID-19), подтвержденная, средней степени тяжести. Проводилось лечение: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объеме 45 мл/кг, антибиотикотерапия (цефтриаксон 100 мг/кг/сут), ГКС (преднизолон 10 мг/кг); респираторная поддержка; мониторинг витальных функций.

При осмотре 17.05.2022 г. состояние тяжелое за счет инфекционного токсикоза, общемозговой симптоматики, метаболических нарушений, нестабильности системы гемостаза. Температура тела в норме, ЧСС 140 в мин, ЧДД 40 в мин, SpO_2 96%. Ребенок в сознании, отмечается гиперестезия, монотонный немотивированный плач. Активность снижена в сочетании с беспокойством на фоне гиперестезии. Питание энтеральное. Кожные покровы бледные, геморрагическая сыпь преимущественно в области конечностей, ягодиц. Слизистые розовые, недостаточно влажные. При санации верхних дыхательных путей – слизистое отделяемое с геморрагическим компонентом. Зев гиперемирован, налетов нет. Аускультативно в легких дыхание жесткое, ЧДД 40 в мин. Тоны сердца несколько приглушены, ритм «галопа» (непостоянно), систолический шум. ЧСС 138 в мин. Живот несколько вздут. Печень+2,5 см из-под края реберной дуги, селезенка у края реберной дуги. Диурез за сутки 1470 мл. Менингеальные симптомы положительные: ригидность затылочных мышц +3 см, положительный симптом Кернига, верхний симптом Брудзинского. С лечебно-диагностической целью проведена люмбальная пункция. Получено 3 мл мутной спинномозговой жидкости, вытекающей частыми каплями. Лабораторные данные от 17.05.2022: анализ ликвора (цвет – бесцветный, прозрачность – слабо-мутная, реакция Панди ++, количество белка 0,33 г/л, цитоз 378/3 мм^3, лимфоциты 30%, нейтрофилы 70%); биохимический анализ крови (СРБ 102,06 мг/л, прокальцитонин более 10 нг/мл); общий анализ крови (эритроциты 3,53х10^{12}/л, гемоглобин 69 г/л, гематокрит 23,9%, тромбоциты 88 х 10^9/л, лейкоциты 8,00х10^9/л, лимфоциты 20,9%, моноциты 2,9%, гранулоциты 76,2%, СОЭ 34 мм/ч); общий анализ мочи – без патологии. На обзорной рентгенографии органов грудной клетки определяются инфильтративные затемнения в проекции верхней доли правого легкого: правосторонняя верхнедолевая пневмония. ЭКГ: ритм синусо-

вый, ЧСС 152 в мин, нормальная ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. УЗИ органов брюшной полости и почек: эхо-признаки периваскулярных изменений печени, увеличение размеров селезенки. ЭХО-КГ без особенностей. Анализ ликвора методом ПЦР на SARS-Cov-2 отрицательно. Посев ликвора на рост микрофлоры: роста нет. Респираторный мазок с посевом на питательные среды на Neisseria meningitidis: роста нет. Учитывая наличие анемии тяжелой степени тяжести, было произведено переливание эритроцитарной массы. В лечение добавлены мочегонные препараты (фуросемид 1 мг/кг), антикоагулянтная терапия (гепарин), продолжена инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами и адекватная оксигенация. Доза цефтриаксона повышена до 150 мг/кг/сут., продолжена терапия глюкокортикостероидами.

При осмотре 18.05.2022 г. состояние больного тяжелое, но отмечается положительная динамика. Ребенок в сознании, умеренная гиперестезия, умеренно беспокоен. По органам и системам в динамике без ухудшения. В лабораторных данных отмечается положительная динамика: снижение лейкоцитоза до 5,80х10^9/л, СОЭ до 21 мм/ч, повышение уровня гемоглобина (97г/л) и эритроцитов (4,35х 10^{12}/л), но сохраняется умеренная тромбоцитопения (102х109/л). В биохимическом анализе крови: снижение СРБ в динамике до 37,69 мг/л, прокальцитонин сохраняется более 10 нг/мл. Коагулограмма от 18.05.2022: АЧТВ 44,6 сек, МНО 1,04, ПТИ 97,2%, фибриноген 7,03 г/л, тромбиновое время 11,6 сек. Отмечен высокий уровень.

D-димера: 2656,40 нг/мл. Исследование сыворотки на антитела к SARS-Cov-2 спайковому белку (S): IgM слабо положительно, IgG 241.00 BAU/мл. Исследование крови методом ПЦР: обнаружена ДНК Neisseria meningitidis серогруппы В. Проведен повторный сеанс обменного плазмофереза. Произведена коррекция мочегонной терапии (диакарб перорально).

При осмотре 19.05.2022 г.: состояние тяжелое, но с положительной динамикой. Ребенок в сознании, периодически умеренно беспокоен. Геморрагические элементы незначительно регрессируют. Некрозы на данный момент не сформированы. Новых элементов сыпи нет. Менингеальные симптомы остаются положительные. Лабораторные данные: общий анализ крови (эритроциты 5,28х10^{12}/л, гемоглобин 121 г/л, гематокрит 40,6%, тромбоциты 140 х 10^9/л, лейкоциты 6,80х10^9/л, лимфоциты 37,6%, моноциты 3,2%, гранулоциты 59,2%, СОЭ 18 мм/ч); СРБ 17,93 мг/л. Пациент осмотрен кардиологом: вторичная кардиомиопатия (токсико-инфекционного генеза).

Учитывая положительные клинико-лабораторные данные, снижена доза гормонов, произведена коррекция гепаринотерапии.

20.05.2022 г. ребенок был переведен из отделения реанимации в инфекционное отделение. При переводе состояние с положительной динамикой. Ребенок в сознании, достаточно активен, умеренно беспокоен. Кожные покровы бледные, элементы геморрагической сыпи постепенно регрессируют. Аускуль-

тативно в легких дыхание жесткое, слегка ослаблено в верхних отделах справа. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 112 в мин, систолический шум. Менингеальные симптомы сомнительные. В общем анализе крови показатели в пределах нормы, СРБ 10,1 мг/мл, D-димер 1880 нг/мл.

24.05.2022 г. на фоне клинического и лабораторного улучшения, была произведена контрольная люмбальная пункция. Получена прозрачная спино-мозговая жидкость в количестве 3 мл, вытекающая частыми каплями. При анализе ликвора: цитоз менее 50 клеток в 1 мкл, преимущественно лимфоцитарного характера, белок 0,33 г/л, что позволило трактовать ликвор, как санированный при менингококковой инфекции.

25.05.2022 г. состояние ребенка средней тяжести. Жалобы на эпизоды беспокойного сна. Кожные покровы физиологической окраски, сыпь практически регрессировала, единичные точечные корочки, единичные эрозии на коже ягодиц. Менингиальные симптомы отрицательные. По остальным органам и системам без изменений. Больной повторно осмотрен неврологом: астенический синдром на фоне основного заболевания. Назначен прием пантогама, атаракса.

02.06.2022 состояние ребенка удовлетворительное, жалоб нет. Ребенок активный, адекватно реагирует на осмотр. Кожные покровы со следами депигментации после отпадания мелких корочек. По органам и системам без патологии. В общем анализе крови эритроциты 4,76 х 10^{12}/л, гемоглобин 108 г/л, гематокрит 34,8%, тромбоциты 340х10^{9}/л, лейкоциты 10,10х10^{9}/л, лимфоциты 47,6%, моноциты 8,3%, гранулоциты 44,1%, СОЭ 10 мм/ч; СРБ

18,99 мг/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл; D-димер 420,20 нг/мл; коагулограмма в пределах нормы. Мазок из зева на SARS-Cov-2 методом ПЦР отрицательный. Рентгенография органов грудной клетки: данных за пневмонию нет.

Ребенок выписан с выздоровлением под диспансерное наблюдение педиатра и невролога по месту жительства с клиническим диагнозом:

Основной клинический диагноз: Менингококковая инфекция, генерализованная смешанная форма: менингококцемия и гнойный менингит, тяжелое течение. Инфекционно-токсический шок 1 степени. ДВС-синдром.

Сопутствующий диагноз: Коронавирусная инфекция, подтвержденная, средней степени тяжести. Правосторонняя верхнедолевая пневмония смешанной этиологии, средней тяжести, ДН 1 ст. Токсическая кардиопатия. Реципиент препаратов крови.

Выводы. Таким образом, случай сочетанного течения генерализованной формы менингококковой инфекции и коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет определенный интерес для клиницистов, в связи с особенностями течения данных заболеваний в качестве микст-инфекции. Лечение и наблюдение пациента должно быть комплексным и проводиться совместно врачами разных специальностей.

Литература:

1. *Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И. Менингококковая инфекция. Современные представления о возбудителе, эпидемиологии, патогенезе и диагностике. Сообщение 1. 2014. С.4-10.*
2. *Учайкин В. Ф. Детские Инфекции. Научно-практический журнал Ассоциации педиатров-инфекционистов // «ВИССЛА ПРЕСС» 2016 №4, С. 57-60.*
3. *Скрипченко Н. В. Вильниц А. А. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей. – СПб.:Тактик-Студио, 2015 – 840с.*
4. *Брико Н. И. Менингококковая инфекция (клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Фарматека. 2011. №4. С. 56-63.*
5. *Ющук Н. Д. Инфекционные болезни. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей // «ГЭОТАР-Медиа» 2015 №4, С.68 – 72.*
6. *Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(1):3–8. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.*

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕФЛОХИН-РЕЗИСТЕНТНТНТНОСТИ PLASMODIUM FALCIPARUM

Арюков А.Р.[1], Капацына В.А.[2], Гудков Р.В.[1], Романенко В.А.[1], Коваленко А.Н.[1], Соловьев А.И.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
[2]Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

Резюме. *Работа посвящена изучению генетических маркеров лекарственной устойчивости к мефлохину возбудителей тропической малярии Plasmodium falciparum. Представлены результаты разработки метода идентификации единичного нуклеотидного полиморфизма N86Y гена PFMDR1 возбудителей тропической малярии, с помощью технологии анализа длин рестрикционных фрагментов на основе полимеразной цепной реакции. Показано, что разработанная методика, обеспечивает возможность выявления в биологическом материале мутации 86Y, как генетического маркера устойчивости возбудителей тропической малярии (P.falciparum) к препарату пириметамин. При проведении исследования методом анализа длин рестрикционных фраг-*

ментов с использованием эндонуклеазы Bse1I признаком чувствительности возбудителей к лекарственному препарату служит одиночный бэнд 445 bp. Регистрация на электрофореграмме двух бэндов длиной 240 и 205 bp свидетельствует о лекарственной устойчивости паразитов к мефлохину. Выявление при регистрации результатов одновременно трех фрагментов ДНК (445, 240 и 205 bp) может служить признаком персистирования в крови пациента нескольких паразитарных штаммов с различной степенью чувствительности к действию этих противомалярийных препаратов. Разработанная методика может использоваться при проведении клинико-эпидемиологического обследования и изучения закономерностей распространения лекарственной устойчивости малярийных паразитов.

Ключевые слова: *тропическая малярия, Plasmodium falciparum, молекулярно-генетическая диагностика, SNP, N86Y, PFMDR1, мефлохин.*

Мефлохин (Лариам) – один из основных лекарственных препаратов, широко используемых для профилактики или лечения малярии. Мефлохин был разработан в армии США в 1970-х годах, вскоре после окончания войны во Вьетнаме. Широкое распространение получил в 1980-х годах. Этот препарат входит в перечень основных лекарственных средств, рекомендованных всемирной организацией здравоохранения, а также в список «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты», утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 года №2885-р, Российская Газета (30 декабря 2016)]. Фирменный препарат, Лариам, производится швейцарской компанией Хоффманн-ля Рош. На территории Российской Федерации производится ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России.

Благодаря экономичности и относительно невысокой вероятности возникновения побочных эффектов мефлохин остается препаратом выбора для лечения малярии, в том числе ее тропической формы. Вместе с тем, в литературе обсуждается эффективность этого препарата в связи с широким распространением лекарственно устойчивых штаммов P.falciparum.

По данным литературы одним из наиболее важных молекулярно-генетических механизмов формирования резистентности малярийных паразитов к действию мефлохина служит полиморфность гена PfMDR1 (P. falciparum multidrug resistant gene 1, белок множественной лекарственной резистентности). Этот ген кодирует транспортный белок мембраны пищеварительной вакуоли трофозоита, участвующий в метаболизме токсичных для паразитов продуктов распада гемоглобина. В настоящее время доказана связь SNP полиморфизма N86Y гена PfMDR1 с мефлохин-резистентностью P. falciparum. Эта мутация

выявлена у возбудителей, распространенных в Юго-Восточной Азии, Южной Америке, а также в некоторых областях Восточной и Центральной Африки [1].

При этом до настоящего времени не изучалась частота встречаемости P. falciparum с признаками устойчивости к мефлохину среди больных тропической малярией, возвращающихся на территорию Российской Федерации из эндемичных регионов.

Цель. Разработка методики выявления единичного нуклеотидного полиморфизма N86Y гена PfMDR1 возбудителей тропической малярии, с помощью технологии анализа длин рестрикционных фрагментов на основе полимеразной цепной реакции (PCR–RFLP).

Материалы и методы. Пациенты. Проведено исследование проб венозной крови, полученной от 54 больных, проходивших стационарное лечение по поводу тропической малярии в 2019-2021 годах в ГКИБ им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург). Диагноз тропической малярии был подтвержден паразитологически на основании выявления в препаратах крови Plasmodium falciparum. Уровень паразитемии в пробах составлял от 50 до 5000 паразитарных клеток в 1 мкл крови. Исследования проводились в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Диагностика тропической малярии осуществлялась на основании данных объективного обследования в соответствии с общепринятыми критериями [2].

Отбор проб и выделение ДНК. Материалом служила венозная кровь в пробирках с ЭДТА. В работе использовали пробы крови, взятой у пациентов в момент их поступления на стационарное лечение. ДНК из проб крови выделяли стандартным фенол-хлороформным методом с использованием протеиназы К. Клеточный детрит, содержащий ДНК, получали путем центрифугирования 2 мл венозной крови (5000 об/мин, 15 мин). Надосадочную жидкость сливали и добавляли 1мл буфера TES, перемешивали и вновь центрифугировали. Эту процедуру повторяли дважды. Полученный материал разводили в 1 мл TES-буфера и добавляли по 10 мкл протеиназы-К (20мг/мл), после ресуспендирования в каждую пробу добавляли по 25мкл 10% SDS (до концентрации в растворе 0,5%). После инкубирования при температуре 58°С в течение 2 часов в образцы вносили по 0,5 мл фенола (pH=8), перемешивали на ротаторе в течение 10 мин., центрифугировали (10 тыс. об/мин – 10 мин.). Супернатант отбирали в пробирки, в каждую из которых добавляли по 30 мкл NaCl и по 1мл 96% этанола, интенсивно перемешивали. После центрифугирования (10 тыс. об/мин – 5 мин.) использовали осадок, добавляя к нему по 1 мл 70% этилового спирта. Вновь перемешивали и центрифугировали (10 тыс. об/мин – 5 мин.). Для полного испарения спирта открытые пробирки с пробами инкубировали в течение 20 мин. Содержащий выделенную ДНК осадок, разводили ТЕ буфером (по 50-300 мкл

буфера в соответствии с количеством выделенной ДНК) и растворяли на ротаторе в течение 24 часов. Качественную и количественную оценку выделенной ДНК проводили с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, USA) и в дальнейшем хранили при -20ºС.

Генотипирование проводилось методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. При проведении амплификации реакционная смесь для ПЦР включала следующие реактивы: деионизированная вода – 6,0 мкл.; 5х Taq Red буфер (ЗАО «Евроген», Россия) – 2 мкл.; dNTPs (ЗАО «Евроген», Россия) – 1,2 мкл 2,5 мМ; прямой и обратный праймеры – по 0,1 мкл 20 мкМ (табл.1); Taq-ДНК-полимераза (НПО «СибЭнзим», Россия) – 0,2 мкл, 1 U, матрица выделенной ДНК – 0,4 мкл. В работе использовали амплификатор C1000 (BioRad, USA).

Выявление SNP мутаций в полученном после амплификации материале проводили с использованием эндонуклеаз рестрикции, подобранных к нуклеотидным последовательностям точек мутации. В пробы добавляли по 2-5 ед. активности фермента и инкубировали. Образованные в результате рестрикции фрагменты разделяли посредством электрофореза на агарозном геле с использованием электрофоретической камеры Sub-Cell GT. В работе использовали агарозу LE (Thermofisher), разведенную на TBS буфере с добавлением этидия бромида (biotechnology Grade). Размер рестрикционных фрагментов ДНК оценивали с помощью стандартных маркеров длин ДНК (100 bp и DNA Ladder). Учет результатов электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора Vilber Lourmat ECX-20M. Результаты фиксировали с помощью системы гель-документации.

Результаты и обсуждение. На начальном этапе работы с помощью приложения «Blast» сервера NCBI был подобран диагностически значимый фрагмент генома P.falciparum, включающий единичного нуклеотидный полиморфизм N86Y гена PfMDR1, прямой и обратный праймеры для его амплификации (рис. 1), а также эндонуклеазу рестрикции, позволяющую идентифицировать изменение нуклеотидной последовательности в анализируемой области (рис. 2).

5'-AAGAGGTTGAAAAAGAGTTGAACAAAAAGAGTACCGCTGAATTATTTAGAAAAATAAAGAATGAGAAAA
TATCATTTTTTTTACCGTTTAAATGTTTACCTGCACAACATAGAAAATTATTATTTATATCATTTGTATGTG
CTGTATTATCAGGAGGAACATTACCTTTTTTTATATCTGTGTTTGGTGTAATATTAAAGAACATGA/TATTT
AGGTGATGATATTAATCCTATAATATTATCATTAGTATCTATAGGTTTAGTACAATTTATATTATCAATGAT
ATCAAGTTATTGTATGGATGTAATTACATCAAAAATATTAAAAACTTTAAAGCTTGAATATTTAAGAAGTGT
TTTTTATCAAGATGGACAATTTCATGATAATAATCCTGGATCTAAATTAAGATCTGATTTAGATTTTTATTT
AGAACAAGTGAGTTCAGGA-3'

Рис.1.
Амплифицированный фрагмент гена Pfmdr1. Курсивом выделены праймеры, жирным шрифтом – точковая мутация в составе 86 кодона, подчеркиванием – фрагмент, содержащий сайт рестрикции ApoI



Рис.2.
Фрагмент участка гена Pfmdr1 с 86-м кодоном и сайтом рестрикции AcsI (ApoI). 1 - Точка рестрикции при распознавании эндонуклеазой AcsI (ApoI) сайта рестрикции в составе гена Pfmdr1; 2 - 86-й кодон гена pfmdr, кодирующий аспарагин (в данном случае дикий тип) или треонин в полипептиде белка множественной резистентности P.falciparum; 3 – первый нуклеотид 86-го кодона (в данном случае аденин), определяющий полиморфность гена pfmdr по признаку лекарственной устойчивости к мефлохину; 4 – сайт рестрикции эндонуклеазы AcsI (ApoI)

В результате проведенного анализа определены критерии интерпретации результатов рестрикционного анализа (рис. 3)

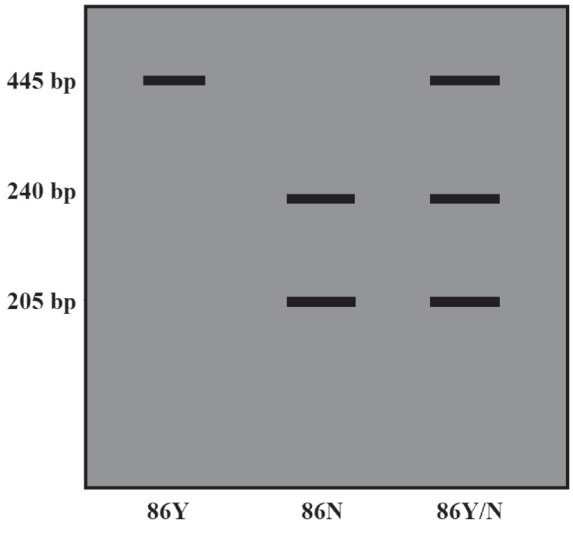


Рис.3.
Схематическая структура PCR–RFLP расщепление фрагмента 86 с помощью ApoI. 86Y – тирозин (отсутствие рестрикции, одиночный бенд 417 bp, признак резистентности P.falciparum); 86N – аспарагин (рестрикция, бенды 239 и 179 bp, признак отсутствия резистентности P.falciparum); 86Y/N – тирозин/аспарагин (бенды 417, 239 и 179 bp, персистирование обычных штаммов P.falciparum, а также лекарственно устойчивых)

В ходе работы были определены наиболее эффективные параметры проведения полимеразной цепной реакции, режимы проведения рестрестрикции и учета полученных результатов.

При выборе оптимального значения tºС отжига праймеров исследовали 5 температурных режимов (57ºС, 56ºС, 55ºС, 54ºС и 53ºС.). Изучение влияния температуры отжига праймеров на результаты ПЦР проводили при фиксированных значениях температуры начальной денатурации, основной и финальнойя элонгации. За оптимальное значение принимали такой режим, при котором на электофореграмме регистрировались четкие однозначные результаты положительного контроля при отсутствии следов амплификации в отрицательном контроле (четкие бэнды, соответствующие теоретически расчетному размеру ампликона, отсутствие следов неспесифических ампликонов, размер которых не соответствует теоретически расчитанному размеру амплифицируемого фрагмента, а также отсутствие шмер, размазанных туманных следов ДНК, идущих от старта до финиша). Эти критерии использовали и при оптимизации других параметров и условий проведения ПЦР, таких как время отжига праймеров, количество циклов амплификации, время рестрикции, выбор рестриктазы, плотность агарозного геля, сила тока при проведении электрофореза и длительность этой процедуры.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что для получения четких результатов оптимальная температура отжига составлять 65ºС и проводиться в течение 40 секунд. При этом повышение температуры или увеличение длительности экспозиции, также, как и снижение этих показателей вело к появлению ложно положительных результатов и сопровождалось появлением неспецифических бэндов на электрофореграмме отрицательного контроля.

При выборе оптимального режима элонгации исследовали изменение результатов ПЦР при температурах 70, 71, 72, 73, 74 и 75ºС и экспозиции в 30, 32, 34, 36 и 38 и 40 секунд. Изучение влияния режимов основной элонгации на чувствительность метода проводили при фиксированных значениях температуры отжига праймеров, начальной денатурации, финальной элонгации. Анализ полученных результатов показал, что оптимальным режимом основной элонгации, при котором наблюдаются наибольшие различия между положительным и отрицательным контролями, служит температура 72ºС и экспозиция 40 секунд. Повышение температуры основной элонгации или увеличение длительности ее проведения сопровождалось появлением шмер на электрофореграмме отрицательного контроля. Изменение этих показателей в меньшую сторону приводило к снижению четкости бэндов в проекции положительного контроля. Аналогичным образом были подобраны показатели проведения финальной элонгации, оптимальные значения которых составили 72ºС в течение 5 мин.

Оптимальное количество циклов амплификации подбирали, используя ранее выбранные режимы проведения реакции. Отдельно анализировались ко-

нечные результаты ПЦР при повторении основных этапов амплификации на протяжении 30, 35 и 40 циклов. Анализ полученных результатов показал, что наибольшие различия положительного и отрицательного контроля регистрируются при 35 циклах амплификации. Уменьшение количества циклов значительно повышало вероятность ложноотрицательных результатов ПЦР, в то время как увеличение циклов амплификации вело к появлению неспецифических бэндов, размер которых не соответствовал теоретически рассчитанному размеру амплифицируемого фрагмента.

С целью оптимизации режимов проведения электрофоретического разделения продуктов амплификации и учета результатов рестрикционного анализа были исследованы три показателя плотности агарозного геля, соответствующие концентрациям агарозы (1,5, 2, 2,5%), а также режимы напряжения электрического тока (3, 4, 5 и 6 В на см) при проведении электрофореза и его продолжительности (40, 45, 50, 55 и 60 мин).

Как показали результаты проведенных исследований, электрофоретическое разделение продуктов амплификации и формирование специфических бэндов наступало при силе тока 3 В/см через 55 мин, при 4 В/см – через 50 мин, а при 5 В/см – через 40 мин. При этом наибольшей четкости специфических бэндов удавалось добиться при плотности агарозного геля 0,025 г/см^3, соответствующей 2,5% концентрации агарозы.

Анализ результатов сравнительных исследований 3-х вышеупомянутых режимов проведения электрофореза показал, что наиболее высокие значения отношения положительного и отрицательного контролей наблюдаются при воздействии силы тока 5 В/см в течение 40 мин. Указанный режим электрофоретического разделения продуктов амплификации использовали в дальнейшей работе.

Анализ полученных материалов позволяет прийти к выводу о высокой чувствительности и специфичности разработанного способа выявления S108N/T мутации в геноме P.falciparum, циркулирующих в крови больных тропической малярией, что подтверждается совпадением результатов исследования с помощью разработанного метода, а также таргетного секвенирования. Обследование препаратов крови, полученных от больных тропической малярией показало, что разработанная методика рестрикционного анализа обладает высокой дискриминационной способностью в отношении паразитарных штаммов, обладающих лекарственной устойчивостью к действию мефлохин (фото 1).

Выводы. Таким образом анализ полученных результатов позволяет сделать заключение, о том что методика, разработанная на основе анализа длин рестрикционных фрагментов, обеспечивает возможность выявления в биологическом материале мутации N86Y в гене Pfmdr, как генетического маркера устойчивости возбудителей тропической малярии (P.falciparum) к препарату мефлохин. При проведении исследования методом анализа длин рестрикционных фрагментов с использованием эндонуклеазы ApoI признаком чувствитель-

ности возбудителей к лекарственному препарату служит одиночный бэнд 445 bp. Регистрация на электрофореграмме двух бэндов длиной 240 и 205 bp свидетельствует о лекарственной устойчивости паразитов к приметамину. Выявление при регистрации результатов одновременно трех фрагментов ДНК (445, 240 и 205 bp) может служить признаком персистирования в крови пациента нескольких паразитарных штаммов с различной степенью чувствительности к действию этих противомалярийных препаратов. Разработанная методика может использоваться при проведении клинико-эпидемиологического обследования и изучения закономерностей распространения лекарственной устойчивости малярийных паразитов.

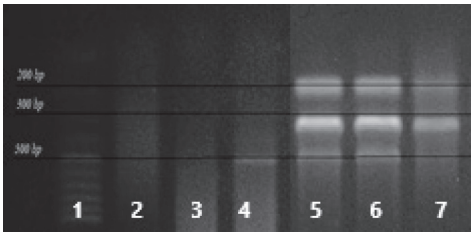


Фото 1.
Электрофореграмма результатов PCR–RFLP по выявлению N86Y в гене Pfmdr с помощью ApoI. 1 – маркер длин; 2, 3 – отрицательный контроль; 4 – 86Y; 5, 6 – 86Y/N; 7 – 86N

Литература:

1. *Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2016 года №2885-р, Российская Газета (30 декабря 2016).*
2. *Баранова, А.М. Малярия: диагностика, лечение и профилактика / А.М. Баранова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2014, №1. - С.39-44.*
3. *Усков А.Н., Соловьев А.И., Кравцов В.Ю., Гудков Р.В. [и др.] Молекулярно-генетические механизмы вирулентности Plasmodium falciparum и патогенеза тропической малярии // Журнал инфектологии 2018; 10 (3): 23-30. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-23-29.*
4. *Daniyan M. O., Przyborski J. M., Shonhai A. Partners in mischief: functional networks of heat shock proteins of Plasmodium falciparum and their influence on parasite virulence // Biomolecules. – 2019. – Т. 9. – №. 7. – С. 295.*
5. *Hastings I. M., Watkins W. M. Intensity of malaria transmission and the evolution of drug resistance //Acta tropica. – 2005. – Т. 94. – №. 3. – С. 218-229.*

6. *Khan A. Q. et al. Surveillance of genetic markers associated with Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapy in Pakistan, 2018–2019 // Malaria Journal. – 2020. – Т. 19. – №. 1. – С. 1-9.*
7. *Veiga M. I. et al. Multiplex PCR–RFLP methods for pfcrt, pfmdr1 and pfdhfr mutations in Plasmodium falciparum // Molecular and cellular probes. – 2006. – Т. 20. – №. 2. – С. 100-104.*

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Васнева Ж.П., Безкаравайный С.Э.
Акционерное общество «Самарский диагностический центр»,
г. Самара

Резюме. *С целью выявить особенности показателей клеточного звена иммунитета на фоне лечения дексаметазоном были проанализированы результаты исследования гематологических и иммунологических показателей у 45 пациентов, перенесших COVID-19 в период пандемии 2020-2021 годов.*

Результаты. *У реконвалесцентов COVID-19, принимавших дексаметазон, на фоне более выраженной лимфопении отмечаются более частая встречаемость пониженных абсолютных уровней CD3+-лимфоцитов, дисбаланс CD4+-/CD8+ - лимфоцитов в сторону повышения %-ного содержания CD3+4+ - лимфоцитов, повышенное %-ное содержание HLADR+- и CD95+ - лимфоцитов относительно пациентов, не принимавших дексаметазон.*

Заключение. *Показатели клеточного иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 на фоне использования дексаметазона обладают рядом характерных особенностей относительно таковых пациентов, не принимавших дексаметазон.*

Ключевые слова: *COVID-19, новая коронавирусная инфекция, иммунитет, дексаметазон.*

Цель исследования. Выявить особенности показателей клеточного звена иммунитета у реконвалесцентов COVID-19 на фоне лечения дексаметазоном.

Материалы и методы. Проанализированы результаты исследования гематологических и иммунологических показателей периферической крови (ПК) 45 пациентов Поволжского региона, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) в период пандемии 2020-2021 годов на амбулаторном лечении.

Средний возраст обследуемых составил 49,6±15,5 лет, среди которых 26% - мужчины. В период заболевания все пациенты имели положительные результаты ПЦР теста на SARS-CoV-2, изменения в легких на компьютерной томограмме (КТ) до 50%, сатурацию крови кислородом >95%. 26 пациентов перенесли НКИ в 2020 году (группа 1, 43,8±16 лет, мужчины 27%), в схеме лечения дексаметазон не использовался, 19 пациентов (группа 2, 57,7±10,8 лет, мужчины 26%) перенесли НКИ в 2021 году, когда в схеме лечения использовался дексаметазон [4,5]. На момент обследования спустя 1-3 месяца после заболевания все пациенты имели отрицательные результаты ПЦР теста на SARS-CoV-2 и не имели изменений в легких на КТ. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обработку данных.

Определяли процентное и абсолютное содержание CD3+-, CD3+CD4+-, CD3+CD8+ -, CD16+CD56+ -, CD19+ -, HLADR+ -, CD3+HLADR+ -, CD95+ - лимфоцитов в ПК с использованием цитометра FACSCalibur (BD, США) и меченых ФИТЦ и фикоэритрином моноклональных антител (Сорбент, Россия). Общеклиническое исследование крови проводили с использованием гематологического анализатора Medonic M20 (Швеция). Индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) по Н.И. Ябучинскому определяли по отношению количества гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) к агранулоцитам (лимфоцитов и моноцитов). Лейко-Т-клеточный индекс (ЛТИ) по А.М.Земскову определяли по отношению абсолютного количества лейкоцитов к таковому $CD3^+$-Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли по отношению процентного содержания $CD3^+CD4^+$-лимфоцитов к процентному содержанию $CD3^+CD8^+$-лимфоцитов. В сыворотке ПК определяли уровни интерлейкина 6 и интерлейкина 8 сывороточные (ИЛ-6, ИЛ-8) и ФГА – стимулированные (ИЛ-6стим, ИЛ-8стим) с использованием иммуноферментных тест – систем (Вектор - Бест, Россия). Для уточнения этиологии клинических проявлений проводили определение уровней IgG-антител к рекомбинантному структурному белку S1 шипа вируса SARS-CoV-2 в сыворотке ПК с использованием иммуноферментных тест–систем (EUROIMMUN AG, Германия).

Статистическую обработку проводили с использованием Statsoft Statistica 10.0. Использовали медиану (Me), 25-й (Q1-квартиль) и 75-й (Q3-квартиль) процентили, ранговый критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости (p) принимали <0,05.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов на момент обследования были выявлены повышенные уровни IgG – антител к Sars-Cov-2.

Среднегрупповые показатели численности клеток ПК у пациентов с COVID-19 по всем исследованным группам, в большинстве случаев, не выходили за пределы референс – значений (табл.1).

Таблица 1.

Показатели клеточного иммунитета пациентов с COVID-19, Me/[Q1-Q3]

Показатель, единицы измерения, [референсные значения]	Совокупная группа (n=45)	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=19)	p_{1-2}
Лейкоциты, x10^9кл/л, [4-9]	5,7 [5-7]	5,9 [5-7]	5,7 [5-8]	0,5
Лимфоциты, %, [20-50]	33,1 [27-42]	32 [26,6-42]	27 [20,5-35,2]	0,002
Лимфоциты, x10^9кл/л [1,1-3,2]	1,8 [1,5-2,3]	1,8 [1-2,3]	1,6 [1,3-2]	0,02
Тромбоциты, x10^9 кл/л [180-320]	207 [175-245]	225 [173-298]	194 [175-283]	0,1
ИСЛ, Ед. [1,56-2,36]	1,65 [1,35-2,45]	1,7 [1,4-2,4]	2,45 [1,5-3,75]	0,01
CD3+, % [61-85]	69 [62-75]	69,2 [62,1-75,5]	70 [58-78]	1,0
CD3+, x10^9 кл/л [0,94-2,1]	1,26 [1-1,7]	1,25 [0,85-1,6]	1,07 [0,9-2]	0,2
CD3+4+,% [35-55]	38,3 [32,8-44,7]	39 [34,3-44,4]	38 [31,5-48,2]	0,9
CD3+4+, x10^9 кл/л [0,58-1,3]	0,77 [0,5-1]	0,75 [0,35-1]	0,55 [0,4-1,1]	0,2
CD3+8+,% [19-35]	22,8 [16,2-27]	23,4 [17,75-27,1]	22 [13,3-29]	0,55
CD3+8+, x10^9 кл/л [0,37-1]	0,44 [0,29-0,5]	0,45 [0,4-0,5]	0,4 [0,15-0,47]	0,07
CD16+56+,% [10-23]	10,2 [6,5-13,4]	9 [6-15]	10,6 [7,6-12,4]	0,9
CD16+56+,x10^9кл/л [0,13-0,5]	0,18 [0,1-0,24]	0,15 [0,1-0,24]	0,16 [0,1-0,2]	0,3
CD19+,% [7-17]	9 [6,6-12,1]	9 [6,5-13]	9,5 5,5-13,5	0,7
CD19+, x10^9 кл/л [0,1-0,38]	0,14 [0,1-0,22]	0,14 [0,1-0,26]	0,13 0,1-0,2	0,3
CD3+HLADR+,% [1-6]	9,3 [5,7-12,4]	8,25 [6,6-12,4]	10,7 [7,7-14,5]	0,1
HLADR+,% [7-20]	22 [17-26,1]	19,8 [14-24,6]	24 [18-31]	0,017

CD95+,% [5-43]	20,2 [12,2-31]	21,6 [12,2-36,6]	29 [19,2-34,8]	0,005
ЛТИ, Ед. [4-7]	4,3 [3,4-5,6]	4,4 [3,7-5,6]	5,4 [4-9]	0,02
ИРИ, Ед. [1,5-2,6]	1,8 [1,3-2,6]	1,8 [1,25-2,3]	1,9 [1-3,5]	0,5
ИЛ–6, пг/мл [0-10]	0,9 [0-4,5]	0,4 [0-1]	2,9 [0,7-8,5]	0,02
ИЛ–6 стим, пг/мл [100-30700]	211,6 [200-242,5]	208 [200-242,7]	211,4 [200-242,4]	1,0
ИЛ–8, пг/мл [0-10]	2,4 [1,2-3,5]	1,6 [1-2,8]	3,1 [2,2-5,1]	0,04
ИЛ–8 стим, пг/мл [550-82000]	180 [158-205]	187,3 [158-207]	173 [153-199]	0,5

Примечание: p_{1-2} – уровень значимости отличий показателей группы 1 и 2

Выраженная лимфопения у пациентов в период заболевания НКИ отмечалась в наших предыдущих исследованиях в 34,4% случаев на фоне двукратного повышения ИСЛ [1]. В данном исследовании нами выявлено, что у реконвалесцентов, принимавших дексаметазон, через 3 месяца после перенесенного заболевания отмечаются более низкие относительный и абсолютный уровни лимфоцитов на 15,6% и 11,1% ($p<0,05$), соответственно, относительно группы 1, что сопровождается и более высоким (на 44,1%, $p=0,01$) среднегрупповым ИСЛ (табл.1). Данный факт может служить подтверждением субпопуляционных перестроек белых клеток крови на фоне применения дексаметазона.

Что касается особенностей количественных и функциональных показателей Т – и В – клеточного иммунитета в зависимости от использования дексаметазона, то несмотря на более выраженную лимфопению у реконвалесцентов на фоне дексаметазона, достоверного снижения как относительного, так и абсолютного уровня какой-либо из исследованных субпопуляций лимфоцитов выявлено не было. Более детальный анализ индивидуальных иммунограмм показал наличие значительной разнонаправленной вариабельности исследованных показателей, что может нивелировать среднегрупповые значения. Данный феномен выявлен нами и в предыдущих исследованиях [1,3]. Так, более высокий показатель ЛТИ (на 22,7%, $p=0,02$) не исключает более низкого содержания Т-лимфоцитов в группе 2 относительно такового группы 1 (табл.1). В ряде исследований было также отмечено сниженное содержание Т-лимфоцитов у пациентов с НКИ как в период течения заболевания, так и у реконвалесцентов ко второму месяцу после перенесенного заболевания [6,12,13,16,18]. В результате анализа индивидуальных иммунограмм, было

получено, что в группе 2 пониженные абсолютные уровни CD3+-лимфоцитов (<0,94x10^9 кл/л) отмечаются в 2 раза чаще (31,6% случаев vs 15,4%) относительно группы 1.

Кроме того, было получено, что значения ИРИ в группе 2 в два раза чаще превышают верхнее референсное (2,6), чем в группе 1 (37%vs19%, χ^2=2, p=0,14). Это может указывать на более выраженный дисбаланс CD4+/CD8+-лимфоцитов в сторону повышенного (>55%) %-ного содержания CD3+4+-лимфоцитов (26%vs4% случаев, χ^2=3,8, p=0,05) на фоне дексаметазона. Тогда как по данным многих авторов, характерным признаком COVID-19 является снижение содержания CD4+-Т-клеток и изменение их субпопуляционной структуры [8,9,16].

Что касается исследования особенностей экспрессии HLADR+-маркеров на лимфоцитах, повышение которых наблюдается как в наших предыдущих исследованиях [3], так и в работах зарубежных авторов [7,10,11,14,15,17], то в данной работе было отмечено более высокое %-ное содержание HLADR+-лимфоцитов (на 21,2%, p=0,017) в среднем по группе 2 относительно группы 1. Повышенное содержание CD95+-лимфоцитов при COVID-19 относительно здоровых людей было отмечено в ряде работ [3,19,20]. Однако, в рамках данного исследования обращает на себя внимание тот факт, что на фоне применения дексаметазона более высокий (на 34,2%, p=0,005) % CD95+-лимфоцитов у пациентов относительно группы 1 сохраняется к третьему месяцу после перенесенного заболевания COVID-19 (табл.1).

Исследование особенностей цитокинового профиля у реконвалесцентов COVID-19 показало, что уровни сывороточных ИЛ-6 и ИЛ-8 в среднем по данным группам не превышают референсные пределы. ФГА- стимулированная продукция исследованных интерлейкинов во всех обследованных группах находится на невысоком уровне и достоверно не различается между группами 1 и 2 (табл.1). Повышенные уровни ИЛ-6 (135 и 195 пг/мл) и ИЛ-8 (18 и 105 пг/мл) были выявлены только у двух пациентов (10%), принимавших дексаметазон. В предыдущих наших исследованиях повышенные уровни сывороточного ИЛ-6 были выявлены в 18,75% пациентов с COVID-19 на начальной стадии заболевания на момент госпитализации [2].

Заключение. Показатели клеточного иммунитета после перенесенной НКИ на фоне использования дексаметазона обладают рядом характерных особенностей относительно реконвалесцентов, не принимавших дексаметазон.

Литература:

1. *Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Бородулин Б.Е. и др. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (11): 676 - 682. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-676-682.*

2. *Васнева Ж.П., Бородулина Е.А. Особенности цитокиновой продукции у пациентов с COVID-19 в период пандемии // Сб. тезисов конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика». Москва, 2021. – С. 69.*
3. *Васнева Ж.П. Показатели клеточного иммунитета у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Сб. тезисов конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2022. Антибиотикорезистентность в клинической практике», Москва, 2022. – С.138-139.*
4. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. 03.06.2020. 166 с.*
5. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9. 26.10.2020. 236 с.*
6. *Решетникова И.Д., Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш. Нарушения клеточного иммунитета в периоде ранней реконвалесценции COVID-19. Сб. материалов онлайн конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика». 2020; 119.*
7. *Amancha P.K., Hong J.J., Ansari A.A., Villinger F. Up-regulation of Tim-3 on T cells during acute simian immunodeficiency virus infection and on antigen specific responders. AIDS. 2015; 29(5): 531–536.*
8. *Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507–513.*
9. *Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T. et al. Qin Ning Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. J. Clin.Invest. 2020; 130 (5): 2620–9. DOI.10.1172/JCI137244.*
10. *Chen J., Qi T., Liu L. et al., Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. J. Infect. 2020. DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.004*
11. *Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, Semin. Immunopathol. 2017; 39: 529–539.*
12. *Golovkin A., Kalinina O., Bezrukikh V., Aquino A., Zaikova E. et al. Imbalanced immune response of T – cell and B – cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. Viruses. 2021, 13, 1966. DOI. org/10.3390/v13101966.*
13. *Lau J., et al. Tumour and host cell PD-L1 is required to mediate suppression of anti-tumour immunity in mice. Nat Commun. 2017; 8: 14572.*

14. *Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020 Mar 5. DOI:10.1016/j.jpha.2020.03.001.*
15. *Marzi A., Gramberg T., Simmons G. DC-SIGN and DCSIGNR interact with the glycoprotein of Marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. J. Virol. 2004; 78: 12 090–5.*
16. *Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020; ciaa248. DOI:10.1093/cid/ciaa248.*
17. *Tang N.L., Chan P.K., Wong C.K., et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. Clin. Chem. 2005; 51: 2333–40.*
18. *Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med. 2020 Mar 16. DOI:10.1038/s41591-020-0819-2.*
19. *Yue Y., Nabar N. R., Shi C.-S., Kamenyeva O., Xiao X., Hwang I.-Y., Wang M., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open readingframe-3a drives multimodal necrotic cell death. Cell Death Dis. 2018, 9 (9): 904. DOI: 10.1038/s41419-018-0917-y.*
20. *Yang Y., Xiong Z., Zhang S. et al. Bcl-xL inhibits T-cell apoptosis induced by expression of SARS coronavirus E protein in the absence of growth factors. Biochem.J. 2005; 392(Pt 1):135-143. DOI: 10.1042/BJ20050698.*

ТРОМБОЗ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ НА ФОНЕ COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Габдрахманов И.А., Передельский Е.В., Алиев А.К., Юркаев И.М., Феклюнин А.А., Захаренко С.М., Карякин С.С., Яременко М.В., Плотников К.П., Земсков М.Е.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлен клинический случай, демонстрирующий развитие тромбоза мезентериальных сосудов на фоне тяжелого течения COVID-19.*

Ключевые слова: *COVID-19, НКИ, тромбоз мезентериальных сосудов.*

Цель. Представить индивидуальные особенности осложненного течения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проанализирована история болезни пациента Г. 66 лет.

Введение. Вопросы патогенеза новой коронавирусной инфекции, обусловливающего клиническую картину и развивающиеся осложнения, продолжают интенсивно изучаться. Одним из ключевых его звеньев является коагулопатия, характер которой непосредственно влияет на тяжесть течения и которая приводит к большинству известных осложнений. Тромбозы различной локализации, по данным разных авторов, наблюдаются у 21-65% пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [1, 2, 3, 4, 11]. Одним из наиболее тяжелых тромботических осложнений является тромбоз мезентериальных сосудов [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Его клиническая диагностика затруднена ввиду отсутствия характерной симптоматики, малой информативности физикального обследования, что зачастую приводит к позднему диагнозу и ухудшает прогноз.

Клинический случай. Больной Г. 66 лет. Из анамнеза: в первые сутки заболевания появилась общая слабость, фебрильная лихорадка. Лечился амбулаторно (умифеновир, антипиретики). Продолжал фебрильно лихорадить. На 11 сутки заболевания выполнена компьютерная томография груди. Выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-3). Молекулярно-генетическое исследование отделяемого со слизистой рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2 на 11 день болезни дало положительный результат. В тот же день был госпитализирован в клинику инфекционных болезней ВМедА. При поступлении предъявлял жалобы на лихорадку фебрильного характера, не купируемую антипиретиками, общую слабость, одышку при незначительной физической активности, сухой кашель. Объективно: SpO_2 93-92% при дыхании атмосферным воздухом, ЧДД 24 в минуту. Лабораторно: лейкоциты 6,6х10^9/л, лимфоциты 20% (1,2х10^9/л), СРБ 26 мг/л, прокальцитонин 0,05 нг/мл, д-димер 920 нг/мл. Был выставлен диагноз: коронавирусная инфекция (подтвержденная, ПЦР SARS-CoV-2 + от 17.09.2020г.) тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ-3). ДН 1ст. Сахарный диабет II типа, впервые выявленный. Алиментарное ожирение 2 степени, стабильная стадия. В соответствии с текущими методическими рекомендациями по лечению НКИ назначена системная противовоспалительная (дексаметазон 40 мг/сут), противовирусная (фавипиравир), антикоагулянтная (надропарин кальция 0,8 мл/сут), инсуффляция кислорода (до 10 л/мин), симптоматическая терапия.

В период со 2 по 4 дни пребывания на стационарном лечении отмечена положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения проявлений синдрома общей инфекционнной интоксикации, регрессии лихорадки, восстановление показателей сатурации крови на атмосферном воздухе до нормы, снижение СРБ (26→11 мг/л), д-димеров (920→667 нг/мл).

На 15 день болезни (5 день нахождения на стационарном лечении) стала беспокоить болезненность в левом подреберье малой интенсивности, жидкий стул до 3 раз в день. После назначения энтеросорбентов диарея купировалась, однако, сохра-

нялся болевой синдром прежней интенсивности. Выполнено УЗИ ОБП: выявлена гепатомегалия, повышенное газообразование. С 17 дня болезни отсутствие стула, на 20 день болезни резкое нарастание выраженности болевого синдрома, который принял разлитой по всему животу характер. Симптомов раздражения брюшины не было. Температура тела оставалась нормальной. Была выполнена Rg ОБП: определялся свободный газ по переднему краю печени. В тот же день была выполнена КТ ОБП: КТ-картина перфорации толстой кишки. Пациент был осмотрен хирургом и с диагнозом: перфорация полого органа, перитонит был переведен в дежурный хирургический стационар. По неотложным показаниям была выполнена лапаротомия. Интраоперационно был установлен диагноз: тромбоз нижних брыжеечных сосудов. Несмотря на проводимое лечение в следствие прогрессирующей полиорганной недостаточности на 30 сутки нахождения в стационаре наступил летальный исход.

Выводы. Таким образом, ведущим симптомом в ранний период развития тромбоза явилась локализованная боль в животе умеренной интенсивности, без признаков раздражения брюшины. Следует отметить, что наличие у пациента сахарного диабета вероятно, усугубило коагуляционные нарушения и способствовало стертому характеру болевого синдрома.

Исходя из вышеизложенного, при поступлении пациента с коронавирусной инфекцией, коморбидного по сахарному диабету и получающего гормональную противовоспалительную терапию, лечащий врач должен обращать особое внимание на появление у него длительно не купируемых болей в животе любой интенсивности. Нужно подчеркнуть, что на наш взгляд, будет оправданным внесение в стандарт обследования данной категории пациентов ангиографии живота как наиболее информативного метода.

Литература:

1. *Tal S. et al. Venous thromboembolism complicated with COVID-19: what do we know so far? //Acta haematologica. – 2020. – Т. 143. – №. 5. – С. 417-424.*
2. *Cui S. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – Т. 18. – №. 6. – С. 1421-1424.*
3. *Smilowitz N. R. et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19 //American heart journal. – 2021. – Т. 231. – С. 93-95.*
4. *Obi A. T. et al. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection //Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2021. – Т. 9. – №. 1. – С. 23-35. (21-65).*
5. *Singh B., Kaur P. COVID-19 and acute mesenteric ischemia: a review of literature //Hematology, Transfusion and Cell Therapy. – 2021. – Т. 43. – С. 112-116.*
6. *de Barry O. et al. Arterial and venous abdominal thrombosis in a 79-year-old woman with COVID-19 pneumonia //Radiology case reports. – 2020. – Т. 15. – №. 7. – С. 1054-1057. (редко).*

7. *Alemán W., Cevallos L. C. Subacute mesenteric venous thrombosis secondary to COVID-19: A late thrombotic complication in a nonsevere patient //Radiology Case Reports. – 2021. – Т. 16. – №. 4. – С. 899-902.*
8. *Keshavarz P. et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation //Clinical imaging. – 2021. – Т. 73. – С. 86-95.*
9. *Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-COV-2Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. № 2 (74). С. 187-198.*
10. *Горенчук А.Н., Жоголев С.Д., Кузин А.А. и др Анализ заболеваемости COVID-19 в организованных воинских коллективах разного типа. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 24. № 2. С. 289-297.*
11. *Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Жданов К.В., Козлов К.В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом sars-cov-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26. № 3. С. 248-262.*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ НАХОДКИ ECHINOCOCCUS GRANULOSUS В ПЕРИОД РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ С 2008 ПО 2022 ГГ.

Гаврилюк Т.В.[1], Козлов С.С.[1], Захаркив Ю.Ф.[1], Мокроусов В.Н.[1], Саулевич А.В.[1], Ласкин А.В.[1], Сукачев В.С.[1], Абдулазизов И.Г.[1], Турицин В.С.[2]
[1]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет», Санкт-Петербург

Резюме. *В течение последних десятилетий в Российской Федерации сложилось относительное эпидемиологическое благополучие в отношении некоторых гельминтозов, в частности, эхинококкоза. В ближайшие годы можно ожидать расширение ареала эхинококкозов и увеличение заболеваемости*

в пределах ареалов за счет освоения новых территорий, а также развития животноводства и звероводства в сельской местности в новых экономических условиях (фермерство, частный сектор), что приведет к увеличению доли убоя скота без ветеринарного освидетельствования и росту заболеваемости гидатидозным эхинококкозом как среди сельскохозяйственных животных, так и среди людей. Актуальность эхинококкоза определяется тем обстоятельством, что гидатидозная и альвеолярная формы протекают хронически и тяжело, диагностируются поздно, оперативное вмешательство осуществляется в запущенных стадиях, с инвалидизацией, а альвеолярный эхинококкоз обычно заканчивается летальным исходом.

Ключевые слова: *гельминтозы, эхинококкоз, кисты печени, лабораторная диагностика.*

Несмотря на сохраняющуюся тенденцию к снижению числа выявленных случаев паразитарных заболеваний, они до сих пор занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии. По данным ВОЗ ежегодно в мире паразитарными болезнями заболевает более 4,5 млрд человек. Количество заболевших паразитозами в Российской Федерации составляет в среднем около 1,5 миллионов человек в год, однако некоторые эксперты утверждают, что их число может достичь 20 миллионов [1, 2]. В настоящее время изменение природно-территориальных комплексов в результате интенсивной разработки энергетических природных ресурсов, строительства транспортных магистралей, появления новых населенных пунктов, развития сельского и лесного хозяйства и других видов хозяйственной деятельности человека вызывают необходимость прогнозирования возможных нежелательных эпидемиологических последствий, которые могут возникнуть в связи с трансформацией нозоареалов как природноочаговых зоонозов, так и антропонозных инвазий [3].

В общей структуре заболеваемости паразитозами в Российской Федерации в 2021 г. доля гельминтозов составила 88,4%, а протозоозов – лишь 11,6%. В структуре биогельминтозов ведущее место занимает описторхоз, на долю которого приходится 78,56%, второе место – дифиллоботриоз (17,32%), а третье – эхинококкоз (2,48%). Удельный вес других гельминтозов существенно меньше: на долю дирофиляриоза приходится 0,50%, альвеококкоза – 0,43%, клонорхоза – 0,34%, трихинеллеза – 0,23%, тениаринхоза – 0,11%, тениоза – 0,03% [4].

Эхинококкозы распространены более чем на 30 из 88 административных территорий страны. Наиболее значимые очаги отмечаются в Республике Саха, Чукотском автономном округе, Оренбургской и Пермской областях, Ставропольском крае и других регионах России. По данным некоторых авторов, в ближайшие годы можно ожидать расширение ареала эхинококкозов и увеличение

заболеваемости в пределах ареалов за счет освоения новых территорий, а также развития на селе животноводства и звероводства в новых экономических условиях (фермерство, частный сектор), что приведет к увеличению доли убоя скота без ветеринарного освидетельствования и росту заболеваемости гидатидозным эхинококкозом как среди сельскохозяйственных животных, так и среди людей [5, 6]. Таким образом, диагностика эхинококкоза в настоящее время приобретает все большую актуальность.

Цель. Оценка частоты обнаружения возбудителя эхинококкоза и ряда эпидемиологических особенностей эхинококкозов согласно результатов паразитологических исследований, проведенных в специализированной паразитологической лаборатории кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии в период с 2008 по 2022 г.

Для реализации цели работы необходимо было решить следующие задачи.

1. Оценить частоту встречаемости протосколексов в исследуемом операционном и биопсийном материале.

2. Оценить распределение случаев обнаружения эхинококка по полу и возрасту обследованных лиц.

3. Определить частоту встречаемости эхинококкоза к обследованных из различных регионов России.

4. Установить частоту обнаружения эхинококковых кист в различных органах, а также сочетанного поражения органов.

Материалы и методы. В период с 2008 по 2022 в паразитологическую лабораторию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии поступило 82 пробы операционного и биопсийного биологического материала (оболочка капсулы, содержание полости кист печени, легких, биоптаты лимфатических узлов) на предмет обнаружения E. granulosus.

Диагностика эхинококкоза проводилась согласно методических указаний МУК 4.2.735-99 «Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозоозов», а после его отмены – на основании МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов».

Для проведения исследования содержимое кисты и другие объекты собирали в стерильную пробирку для посева на стерильность, выделения микрофлоры и определения ее чувствительности к антибиотикам. Остальную часть материала собирали в центрифужную пробирку и центрифугировали при 1500 оборотах в минуту в течение 1 минуты. Из полученного осадка готовили нативные и окрашенные мазки. Для окраски мазков использовали краску азур II, эозин по Романовскому-Гимзе. Нативные и окрашенные препаратов микроскопировали на бинокулярном микроскопе с фотокамерой «Leica» BME в проходящем свете при общем увеличении ×100, ×400 и ×1000.

Результаты исследования. Из 82 первичных обследований в 43 случаях материал был получен от мужчин (52,4%) и 39 – от женщин (47,5%). Средний

возраст обследованных мужчин составил 40 лет, женщин – 36 лет. Протосколексы возбудителя были обнаружены в 36 пробах (43,9%).

Нами была произведена оценка многолетней динамики частоты обнаружения возбудителя эхинококкоза у обследованных из различных регионов России. Данные исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота обнаружения возбудителя эхинококкозав регионах России

	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Итого:
Дальневосточный ФО	1					1										2
Северо-Западный ФО	1	1	1		1	2		1	2	1	1	3	1	2	2	19
Центральный ФО													2	1		3
Южный ФО				2	1	1	2	1	1					1	1	10
Приволжский ФО												1		1		2
Итого:	2	1	1	2	2	4	2	2	3	1	1	4	3	5	3	36

Результаты исследования свидетельствуют о том, что большинство диагностических находок наблюдалась в материале, взятом у пациентов, которые проживают в Северно-Западном федеральном округе (52.8%). Достаточно часто возбудитель эхинококка обнаруживался у жителей Южного федерального округа (27,7%). У обследованных из других регионов эхинококкоз диагностировался существенно реже (Центральный ФО – 8,3%, Дальневосточный и Приволжский ФО – 5,5%). Существенных особенностей в многолетней динамике обнаружения возбудителя эхинококка у жителей различных регионов России не наблюдалось.

На следующем этапе нами была произведена оценка частоты локализации эхинококковых кист в различных органах.

Кисты с локализацией печени были обнаружены в 29 (80,5%) пробах, в нижней доле правого легкого – в 4 (11,1%). Только в 1 случае эхинококковые кисты локализовались, в селезенке (2,7%) и в головном мозге (2,7%). Сочетанное поражение печени и правого легкого также наблюдалось лишь в одном случае (2,7%). Данные по частоте локализаций кист в различных органах представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Частота локализации эхинококковых кист в различных органах

	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Итого:
Печень+легкое														1		1
Печень	1	1	1	1	2	2	1	2	3	1	1	4	3	3	3	29
Легкие	1					2	1									4
Селезенка														1		1
Головной мозг				1												1
Итого:	2	1	1	2	2	4	2	2	3	1	1	4	3	5	3	36

Заключение. 1. Анализ работы паразитологической лаборатории показал, что в структуре гельминтозов существенное место занимает эхинококкоз (3,1%). 2. В частоте встречаемости эхинококкоза у мужчин (52,4%) и женщин (47,5%) достоверных отличий не наблюдается. 3. Частота обнаружения возбудителя эхинококка существенно выше у жителей Северо-Западного (52,8%) и Южного (27,7) федеральных округов России по сравнению с Центральным (8,2%), Дальневосточным (5,5%) и Приволжским (5,5%) федеральными округами. 4. Эхинококковые кисты достоверно чаще встречаются в печени 80,5%, чем в других органах (в легких – 11,65, в головном мозге и селезенке – 2,7%). Частота сочетанного поражения печени и легкого также сравнительно невысока (2,7%).

Литература:

1. *Онищенко Г. Г. О мерах по усилению профилактики паразитарных болезней в России. Медицинская паразитология. 2003; 3: 3−7 с.*
2. *Сергиев В. П. Регистрируемая и истинная распространенность паразитарных болезней. Медицинская паразитология. 1992; 2: 3−5 с.*
3. *Лобзин Ю. В., Козлов С. С. Изменения климата как один из факторов, определяющих расширение спектра паразитарных болезней в Вооруженных силах РФ. Изменения климата и здоровье населения России в XXI веке. М.: АдамантЪ; 2004: 166–70).*
4. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 228-233 с.*
5. *Барт Н.Г., Золотухин С.Н., Васильев Д.А. Ветеринарно-санитарная экспертиза при эхинококкозе // Актуальные вопросы ветеринарной науки: материалы Междунар. науч.- практ. конф. – Ульяновск, 2015. – С. 183-186.*

6. Саулевич А.В., Корякин С.С., Захаренко С.М. Диагностические находки protozoa по итогам десятилетнего периода работы, специализированной паразитологической лаборатории Военно-медицинской академии. Известия Российской Военно-медицинской академии 2016;35(3):33-38.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕСС ТЕСТ-СИСТЕМ, ОСНОВАННЫХ НА ВЫЯВЛЕНИИ АНТИГЕНА МЕТОДОМ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И МЕТОДИКИ ПЦР ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

Гордиенко В.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Прокопенко С.М., Кольбина Е.Н., Лавренчук Д.В., Передельский Е.В., Шарабханов В.В., Гурская А.Р., Потехин И.В., Яременко М.В., Аланго Д.С., Иванов А.М., Крюков Е.В.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. *Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) остается актуальной проблемой здравоохранения. Учитывая скорость распространения COVID-19, а также наличие тяжелых форм заболевания с развитием жизнеугрожающих состояний, своевременная и точная диагностика новой коронавирусной инфекции имеет важное значение для определения тактики ведения пациентов, своевременной изоляции больных и носителей, а также обеспечения эпидемиологической безопасности населения. В данной статье представлена сравнительная оценка эффективности экспресс-тестов и метода ПЦР для диагностики новой коронавирусной инфекции.*

Ключевые слова: *COVID-19, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, диагностика, экспресс тест-системы, иммунохроматографический анализ, ПЦР.*

Введение. В декабре 2019 года в провинции Юхань в Китае была впервые зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [8]. Заболевание в кратчайшие сроки распространилось по всему миру. 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку новой инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения присвоила вспышке новой коронавирусной ин-

фекции (COVID-19) статус пандемии [2]. Согласно данным ВОЗ, по состоянию на сентябрь 2022 года, новая коронавирусная инфекция зарегистрирована в 220 странах мира. Общее количество заболевших составляет 610 млн человек, за период пандемии зарегистрировано более 6,52 млн смертельных случаев. [10]

Чаще всего заболевание протекает в легкой и неосложненной форме, однако у 15% зараженных развивается тяжелая форма заболевания, требующая госпитализации и кислородной поддержки. Около 5% пациентов требуют лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у пациентов возможно развитие жизнеугрожающих осложнений, таких как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия сосудов, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность [6]. По данным литературы, пожилые и коморбидные пациенты (с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной системы) имеют повышенный риск развития тяжелой формы новой коронавирусной инфекции. [1]

Быстрая и точная диагностика новой коронавирусной инфекции имеет важное значение для определения тактики ведения пациентов, своевременной изоляции больных и носителей и обеспечения эпидемиологической безопасности населения.

На территории Российской Федерации для этиологической диагностики новой коронавирусной инфекции применяются следующие методики: выявление вирусной РНК методом амплификации нуклеиновых кислот и определение антител SARS-CoV-2 методами иммуноферментного и иммунохемилюминесцентного анализа. В последнее время широкое распространение приобретает экспресс-диагностика с использованием тест-систем, основанных на иммунохроматографическом анализе. [12]

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является золотым стандартом диагностики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и применяется в качестве рутинного метода для подтверждения диагноза. У большинства пациентов с выраженными симптомами коронавирусной инфекции вирусная РНК в мазке из носоглотки обнаруживается уже в первый день появления симптомов и достигает максимума в течение первой недели после появления симптомов с тенденцией к снижению к третьей неделе. На более поздних сроках вирусная нагрузка не определяется. Преимуществами данного метода являются высокая чувствительность и специфичность. [5]

К недостаткам метода ПЦР можно отнести зависимость его чувствительности от периода заболевания и вирусной нагрузки. Специфичность большинства тестов ПЦР составляет >90% [7], но не исключена возможность получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов (положительный результат не подтверждает наличие жизнеспособного вируса). Также недостатками данного метода являются сроки его выполнения (до момента получения

результата может пройти больше 24 часов), сложность выполнения и высокая стоимость (для проведения требуется специальное оборудование, реагенты, предъявляются особые требования к специалистам, принимающим участие на различных этапах диагностики).

Другими распространенными методами диагностики COVID-19 являются лабораторные тесты ELISA/ИФА (иммуноферментный анализ) и CLIA/ИХЛА (иммунохемилюминесцентный анализ) основанные на выявлении антител IgM, IgG, IgA к SARS-COV-2. Антитела вырабатываются на 5 – 10 сутки после появления симптомов заболевания [9]. Данные методы исследования могут выполняться с диагностическими (при отсутствии или неоднозначных результатах ПЦР), эпидемиологическими (для выявления числа переболевших и лиц, не контактировавших с возбудителем) и научно-исследовательскими целями (при разработке, испытаниях и контроле эффективности вакцин). Также они применяются для идентификации потенциальных доноров реконвалесцентной плазмы. [4]

При этом данные методики имеют ряд недостатков: нецелесообразность использования на ранних сроках заболевания, высокая стоимость исследования, низкая скорость получения результата.

Экспресс-диагностика COVID-19 направлена на качественное выявление антител классов IgM/IgG против SARS-CoV-2 или антигена вируса. Принцип работы экспресс-тестов основан на иммунохроматографическом анализе (ИХА), суть которого заключается в реакции между антигеном и соответствующим ему антителом. Преимуществами экспресс-тестов являются простота применения, возможность получения результата у постели больного, сравнительно низкая стоимость. Однако, в настоящее время, недостаточно данных, свидетельствующих о чувствительности и специфичности экспресс-тестов, что не позволяет использовать их результаты в качестве единственного метода для диагностики инфекции COVID-19. [3,11]

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка эффективности экспресс-тестов и метода ПЦР для диагностики новой коронавирусной инфекции.

Цель. Провести сравнительную оценку метода с использованием ПЦР и экспресс-тестов, основанных на выявлении антигена методом ИХА для диагностики новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные 234 пациентов мужского и женского пола, обращавшихся за медицинской помощью в приемно-диагностическое отделение клиники инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» МО РФ и обследованных на новую коронавирусную инфекцию. Средний возраст пациентов составил 36,41±2,79 лет.

Обследование пациентов проводилось методами ПЦР и имунохроматографического анализа, направленного на выявление антигена SARS-CoV-2 с использованием экспресс-систем.

Исследование является открытым, ретроспективным и сравнительным.

Опытную группу составили 234 пациента, обследованных методом ИХА. Диагностика методом ПЦР проводилась всем участникам исследования, результаты, полученные данным методом, составили группу сравнения (n=234).

Биологическим материалом для исследования являлись мазки из носо- и ротоглотки. На момент проведения исследования, доминирующим штаммом SARS-CoV-2 был Дельта-вариант.

Для сравнения исследуемых групп использован метод корреляции бинарных данных, с применением r – критерия Пирсона и φ – коэффициента сопряженности. Статистическая гипотеза сформулирована следующим образом: экспресс-системы, направленные на выявление антигена, имеют чувствительность и специфичность, сопоставимую с методом ПЦР.

Обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с применением пакета программного обеспечения Statistica 12.6.

Результаты и обсуждение. Результаты сравнительной оценки метода ПЦР и экспресс-тест систем представлены в таблице 1.

Для проверки статистической гипотезы произведен расчет коэффициента чувствительности (Se), специфичности (Sp) и φ – коэффициента сопряженности, используя данные, полученные в ходе исследования. Для применения названных статистических коэффициентов, результаты участников были переведены в двоичную систему счисления, при обнаружении РНК или антигена вируса, результат записывался как «1», отрицательный результат записывался как «0». Совпадение положительных результатов опытной и сравнительной группы считалось истинно положительным (TP), отрицательных – истинно отрицательным (TN). Сочетание положительного результата в группе сравнения и отрицательного в опытной группе считалось ложно отрицательным (FN), обратное сочетание – ложно положительным (FP).

Таблица 1.

Результаты сравнения метода ПЦР и экспресс-тест систем

Всего испытуемых	**234**
Истинно положительные	48
Истинно отрицательные	168
Ложно положительные	8
Ложно отрицательные	10
Чувствительность	83,30%
Специфичность	95,40%
ϕ-коэффициент сопряженности	0,79

Коэффициенты чувствительности и специфичности характеризуют точность исследуемого метода. Чувствительность отражает долю истинно положительных, а специфичность – долю истинно отрицательных результатов. Истинность результатов является важным критерием метода, позволяющим избежать ошибок при диагностике. φ – коэффициент сопряженности отражает силу и направленность взаимосвязи между группами.

По результатам статистического анализа, экспресс-диагностика с использованием тест-систем, основанных на определении антигена методом ИХА, имеет высокую чувствительность и специфичность. В исследуемой группе наблюдалось малое количество ложных результатов и высокий показатель сопряженности, что так же демонстрирует эффективность применения данных методов.

По результатам данного исследования иммунохроматографический метод несколько уступает ПЦР по показателям чувствительности и специфичности, однако его преимущества (скорость получения результата, простота использования) позволяют использовать данный метод для скрининга во время пандемии.

Учитывая разнообразие методов для диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, при их выборе необходимо оценивать целесообразность применения тех или иных методов на различных этапах диагностического процесса.

Выводы. Использование экспресс тест – систем сокращает время получения результата, что позволяет, при необходимости, своевременно провести профилактические меры и начать лечение.

Данное исследование показало, что экспресс – системы, основанные на определении антигена методом иммунохроматографического анализа, дают результаты сопоставимые с методом ПЦР и могут применятся в качестве его аналога для диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Литература:

1. *Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality Associated with COPD and Smoking in Patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2020;15(5).*
2. *COVID-19 outbreak. 11 March 2020. WHO – 2020.*
3. *G. Gronvall et al. Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States, Published on April 22, 2020, Johns Hopkins University.*
4. *Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings, CDC (May, 2020).*
5. *Miller, Tyler E et al. "Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital." FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology vol. 34,10 (2020).*

6. *Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. China CDC Weekly. 2020;2(8):113-22.*
7. *Pascarella G, Strumia A, Piliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020; 288(2): 192- 206.*
8. *Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO – 2020.*
9. *Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020; 323(22): 2249.*
10. *Weekly epidemiological update on COVID-19 - 27 April 2021.*
11. *Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции военно-медицинской академии за 2020-2021 гг. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23. № 4. С. 93-104.*
12. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022).*

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХГС

Жданов К.В., Яременко М.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Шишкин М.К., Крумгольц В.Ф., Потехин И.В., Мухтаров Р.М., Шведов А.К.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. *Сравнение результатов пункционной биопсии печени, эластометрии, УЗИ органов брюшной полости, факторов риска метаболического синдрома и ряда неинвазивных индексов стеатоза печени (NLFS, HSI, FLI) у 52 пациентов с ХГС и абдоминальным ожирением показало, что они могут использоваться в клинической практике для первичного скрининга НАЖБП. Наиболее специфичным является индекс стеатоза FLI >60. Полученная информация может быть полезна при проведении лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятиях.*



Ключевые слова: *хронический гепатит С, индекс стеатоза печени, абдоминальное ожирение.*

Введение. Хронический вирусный гепатит С (ХГС) одна из распространенных социально-значимых инфекций не только в России, но и во всем мире, охватывающая широкие слои населения. Высокие материальные затраты, экономические потери, доступность современной противовирусной терапии обуславливают актуальность борьбы с этой инфекцией в нашей стране. [1, 2,3,6,8,13].

Известно, что ключевым фактором развития цирроза печени является прогрессирование фибротических изменений в ее ткани. Процессу фиброза в печени сопутствует стеатоз (гепатоз) и нередко дальнейшее формирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Формирование НАЖБП неразрывно связано с нарушениями состояния питания и прежде всего с ожирением. К 2025 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует увеличение числа страдающих ожирением до 300 миллионов человек и признает это заболевание глобальной эпидемией. Известно, что НАЖБП характеризуется накоплением избыточного количества жира в печени, обусловленного развитием резистентности к инсулину (ИР) и является независимым компонентом метаболического синдрома (МС) [4,5,7,9,10,11,15].

В ряде исследований показано, что у больных ХГС стеатоз печени встречается гораздо чаще, чем у населения в целом, и связан с высоким ИМТ, ИР, сахарным диабетом, возрастом старше 40 лет, гепатитом С, вызванным вирусом 3-го генотипа (HCV G3), употреблением алкоголя и другими факторами риска МС. Поскольку развитие фиброза коррелирует с формированием стеатоза, поэтому оценка его не менее важна, особенно у пациентов с ХГС и МС, инсулинозависимым сахарным диабетом, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, дисбиозом кишечник [1,2, 9,12,14].

Достоверно стеатоз и НАЖБП можно установить по результат гистологического исследования гепатобиоптата. НАЖБП определяется при наличии стеатоза более чем у 5% гепатоцитов. Однако на практике выполнение биопсии доступно лишь опытным специалистам в крупных клинических центрах [7, 9,15].

В этой связи с целью оценки диагностики стеатоза печени у больных ХГС с абдоминальным ожирением (АО) было проведено сопоставление данных морфологического обследования и неинвазивных индексов (NLFS, HSI, FLI), а также ультразвукового исследования и эластографии печени.

Материалы и методы. Проведен анализ обследования 52 мужчин пациентов с ХГС до противовирусной терапии. Средний возраст пациентов составил 39,4±1,05 лет. Генотип ВГС определен у всех пациентов: генотип 1 – 24 человек (46%), генотип 2 – 9 пациентов (17%), генотип 3 – 19 (37%). Уровень актив-

ности в крови ферментов составил: АЛТ – 117,2±20,78 МЕ/л, АСТ – 64,6±9,33 МЕ/л, ГГТП – 84,9±10,07 МЕ/л. Средняя концентрация триглицеридов (ТГ) в крови определялась в пределах – 1,24±0,11 ммоль/л, холестерина – 4,44 ±0,16 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 3,05±0,15 ммоль/л, альбумина – 43,67±0,68 г/л, глюкозы – 4,87±0,09 ммоль/л, содержание тромбоцитов – 214±7,87 х 10^9/л.

Фиброз печени у больных ХГС оценивали по результатам пункционной биопсии печени (n=31) и ультразвуковой эластометрии (n=49). Пациенты с ХГС по выраженности фиброза распределились следующим образом: без фиброза (F0) – 13 чел. (25%), со слабым фиброзом (F1) – 19 чел. (36%), с умеренным фиброзом (F2) – 7 чел. (14%), с тяжелым фиброзом (F3) – 8 чел. (15%), цирроз печени (F4) был выявлен у 5 чел. (10%). Стеатоз печени по данным ее биопсии определялся у 19 пациентов с ХГС (n=31; 61%) и наблюдался: без фиброза (F0) у 4 чел. (21,1%), со слабым фиброзом (F1) – 4 (21,1%), с умеренным фиброзом (F2) – 5 чел. (26,3%), с тяжелым фиброзом (F3) – 5 чел. (26,3%), с циррозом печени (F4) – 1 чел. (5,2%). У более половины пациентов с ХГС (58%) стеатоз печени определялся среди генотипа 1, почти у четверти больных (26%) среди генотипа 3 и реже (16%) среди генотипа 2.

Рост исследуемых варьировал от 168 см до 189 см, в среднем составлял 178,38±0,73 см. Масса тела – 84,79±1,72 кг и варьировала от 57 кг до 117 кг.

ИМТ (индекс массы тела) рассчитывали по формуле:

ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)^2.

Нормальные показатели ИМТ (18,5 до 24,9 кг/м^2) отмечены у 17 исследуемых (33%), избыточная масса тела с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м^2 определена у 26 чел. (50%), ожирение различных степеней с ИМТ более 30 кг/м^2 диагностировано у 9 чел. (17%). Абдоминальное ожирение (АО) оценивалось по измерению окружности талии (окружность талии (ОТ) у мужчин более 94 см) [16]. Оно было установлено у 34 пациентов ХГС (n=52; 65%), почти у половины пациентов ХГС с генотипом 1 (n=16; 47%), у трети больных с генотипом 3 (n=11; 32%) и у одной пятой – с генотипом 2 (n=7; 21%).

Неинвазивную диагностику стеатоза печени оценивали по индексам: NLFS (NAFLD liver fat score, шкала стеатоза печени при НАЖБП), HSI (Hepatic steatosis index, индекс стеатоза печени), FLI (fatty liver index, индекс стеатоза печени) и рассчитывали по формуле:

NLFS = –2,89 + 1,18 х метаболический синдром (да = 1, нет = 0) + 0,45 х СД2 (да = 2, нет = 0) + 0,15 х инсулин (мЕд/л) + 0,04 х АСТ (Ед/л) – 0,94хАСТ/АЛТ

Значение NLFS > −0,640 свидетельствует в пользу НАЖБП [10].

HSI = 8 х (АЛТ/АСТ отношение) + ИМТ + 2 (если женщина) +2 (если имеется сахарный диабет).

Пороговое значение HSI > 36,0 свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента [9].

FLI = [e0.953 × ln (ТГ (мг/дл)) + 0.139 × ИМТ + 0.718 × ln (ГГТП (МЕ/л)) + 0.053 × ОТ (см)- 15.745 / (1 + e0.953 × ln (ТГ) + 0.139 × ИМТ + 0.718 × ln (ГГТП) + 0.053 × ОТ - 15.745)] × 100.

FLI менее 30 соответствовал маловероятному стеатозу печени. Пограничные значения FLI между 30 и 60 («серая зона») свидетельствовали о высоком риске развития стеатоза. FLI более 60 – свидетельствовал о высокой вероятности стеатоза печени [14].

HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance, гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину) рассчитывали по формуле:

HOMA-IR = I_0 x G_0/22,5, где

I_0 – уровень инсулина натощак, мкМЕ/мл,

G_0 – уровень глюкозы натощак, ммоль/л.

Наличие инсулинорезистентности оценивалось при HOMA-IR > 2 [12]. Она была выявлена почти у 17 из 32 пациентов с ХГС (53%).

МС оценивался по общепринятым критериям риска [7]. :

1. Окружность талии ≥94/≥80 см для женщин/мужчин европеоидной расы.

2. АД ≥ 130/85 мм рт. ст. или лечение по поводу артериальной гипертензии.

3. Уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или лечение по поводу СД2.

4. Уровень триглицеридов > 150 мг/дл (> 1,7 ммоль/л).

5. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 40/50 мг/дл для мужчин/ женщин (< 1,0/< 1,3 ммоль/л).

Сочетание АО (основной признак) с двумя дополнительными послужило основанием диагностики МС.

Уровень холестерина ЛПВП определялся из формулы Фридвальда при уровне ТГ не превышающем 4,5 ммоль/л:

ХС ЛПНП = общий ХС – ХС ЛПВП – ТГ/2,2, где

ХС ЛПНП – холстерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л),

Общий ХС – общий холестерин (ммоль/л),

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности (ммоль/л),

ТГ – триглицериды (ммоль/л).

Среднее значение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПВП) у наших пациентов составило 0,85±0,11 ммоль/л

У наших больных согласно критериям МС выявлялся в 20% случаев, а с учетом ИР у 44% больных. Среди пациентов с АО (n=34) с учетом ИР МС определили у 20 чел (59%).

Исходные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica» версия 10.0 для Windows. Применялись методы непараметрической статистики: сравнение частот в таблице сопряженности 2х2 в двух не связанных выборках с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса и сравнение относительных частот внутри одной группы «Вероятностный калькулятор».

Результат и обсуждение. Большой объем висцеральной жировой ткани (ВЖТ) при АО является независимым прогностическим фактором инсулинорезистентности, метаболических нарушений и развития НАЖБП. Не исключение составляют и пациенты с ХГС, у которых мы оценили диагностическую значимость индексов NLFS, HSI, FLI.

Следует отметить, что АО регистрировалось не только у больных ХГС с избыточной массой тела (n=22; 85%) и ожирением (n=9; 100%), но и у больных с ИМТ < 25 кг/м^2 (n=2; 12%). АО встречалось у всех 11 пациентов ХГС с избыточной массой тела и ожирением на поздних стадиях фиброза (F3-F4) (табл.1).

Частота встречаемости абдоминального ожирения у пациентов с ХГС согласно ИМТ и выраженности фиброза (n=52).

Таблица 1.

Признак	ИМТ (до 24,9 кг/м^2) n=17 (33%)			ИМТ (25-29,9 кг/м^2) n=26 (50%)			ИМТ (более 30 кг/м^2) n=9 (17%)		
	F0	F1-F2	F3-F4	F0	F1-F2	F3-F4	F0	F1-F2	F3-F4
Абдоминальное ожирение «+», абс (%)	0	1 (6%)	1 (6%)	6 (23%)	8 (31%)	8 (31%)	1 (11%)	5 (56%)	3 (33%)
Абдоминальное ожирение «–», абс (.%)	3 (17%)	11 (65%)	1 (6%)	3 (11%)	1 (4%)	0	0	0	0

С учетом выраженности фиброза анализ результатов неинвазивных индексов стеатоза (NLFS, HSI, FLI) показал, что частота встречаемости диагностических значений индексов стеатоза NLFS (69%) и HSI (81%), достоверно выше FLI (46%), p<0,05. Однако частота встречаемости FLI >60 у пациентов с ХГС (96%) и АО достоверно выше, чем NLFS >0,640 (77%) и HSI>36,0 (71,5%), p<0,05 (табл.2).

Частота встречаемости диагностических значений индексов стеатоза (NLFS, HSI, FLI) у пациентов с ХГС согласно абдоминального ожирения и выраженности фиброза

Таблица 2.

Индексы стеатоза		Выраженность фиброза					
		F0 абс (%)		F1-F2 абс (%)		F3-F4 абс (%)	
		АО «+»	АО «-»	АО «+»	АО «-»	АО «+»	АО «–»
FLI (n=52) абс (%)	FLI >60 (n=24) (46%)*	2 (8%)	1 (4%)	12 (50%)	0	9 (38%)	0
		Σ АО «+» = 23 (96%)**↑					
NLFS (n=32) абс (%)	NLFS >0,640 (n=22) (69%)*↑	3 (14%)	2 (9%)	8 (36%)	3 (14%)	6 (27%)	0
		Σ АО «+» = 17 (77%)**					
HSI (n=52) абс (%)	HSI >36,0 (n=42) (81%)*↑	7 (16,5%)	5 (12%)	13 (31%)	7 (16,5%)	10 (24%)	0
		Σ АО «+» = 30 (71,5%)**					

АО – абдоминальное ожирение
**↑, **↑– p<0,05*

Оценка встречаемости диагностических значений индексов стеатоза NLFS, HSI, FLI в сравнении с стеатозом выявленным по данным гистологического исследования гепатобиоптата у пациентов с ХГС показала, что несмотря на отсутствие достоверности доля несовпадений по стеатозу HSI>36,0 (35%) и NLFS>0,640 (77%) была больше, чем при FLI >60 (8%). При этом у больных ХГС и АО с наличием морфологически подтвержденного стеатоза достоверно чаще встречались: FLI >60 (92%), NLFS>0,640 (74%) и HSI>36,0 (62%), чем при его отсутствии, p<0,05 (табл.3).

Частота встречаемости диагностических значений индексов NLFS, HSI, FLI с учетом обнаружения стеатоза при морфологическом исследовании у пациентов с ХГС согласно абдоминального ожирения и выраженности фиброза.

Таблица 3.

Индексы стеатоза (n), %	ПБП (стеатоз) (n=31)	Выраженность фиброза					
		F0 абс (%)		F1-F2 абс (%)		F3-F4 абс (%)	
		АО «+»	АО «–»	АО «+»	АО «–»	АО «+»	АО «–»
FLI >60 (n=12) (39%)	Стеатоз «+»	2 (17%)	0	5 (42%)	0	4 (33%)	0
	Σ	АО «+» n=11 (92%)*↑					
	Стеатоз «–»	0	0	1 (8%)	0	0	0
	Σ	АО «+» n=1 (8%)*					
NLFS >0,640 (n=15) (48%)	Стеатоз «+»	1 (7%)	0	6 (40%)	0	4 (24%)	0
	Σ	АО «+» n=11 (74%)**					
	Стеатоз «–»	0	2 (13%)	0	2 (13%)	0	0
	Σ	АО «+» n=4 (26%)**					
HSI >36,0 (n=26) (84%)	Стеатоз «+»	3 (11%)	1 (4%)	6 (23%)	0	7 (27%)	0
	Σ	АО «+» n=16 (62%)***↑					
	Стеатоз «–»	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	5 (19%)	0	0
	Σ	АО «+» n=2 (8%)***, АО «-» n=7 (27%)					

ПБП–пункционная биопсия печени, АО – абдоминальное ожирение
↑, **↑, *↑– p<0,05*

Следует отметить, что у пациентов ХГС и АО, на всех стадиях заболевания частота обнаружения FLI > 60 достоверно превалировала на 44%, чем доля FLI <30 и FLI 30-60 χ^2=15,84; p=0,0001. Однако достоверных различий между ранними (F0–F2) (27%) и поздними (F3-F4) (17%) стадиями фиброза по критерию FLI>60 установлено не было, χ^2=3,14; p=0,08. FLI – 30-60 определялся у пациентов ХГС без АО только на стадиях F0-F2 (15%) (табл. 4).

Сравнительная оценка неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени у больных ХГС и абдоминальным ожирением.

Таблица 4.

Выраженность фиброза	FLI (n=52) абс (%)					
	<30**		30-60**		>60**↑	
	АО		АО		АО	
	«+»	«–»	«+»	«–»	«+»	«–»
0-1	0	9 (17%)	8 (15%)	4 (8%)	10 (19%)	1 (2%)
2	0	1 (2%)	0	2 (4%)	4 (8%)	0
3	0	1 (2%)	2 (4%)	0	5 (9%)	0
4	0	0	1 (2%)	0	4 (8%)	0

АО – абдоминальное ожирение,
***↑– p=0,0001*

В дальнейшем встречаемость диагностических значений индексов стеатоза печени NLFS и HSI была проанализирована в зависимости от критериев риска развития метаболического синдрома (уровни содержания в крови глюкозы, ТГ, ЛПВП, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR). Среди метаболических факторов риска у пациентов с ХГС и индексом NLFS>0,640 значимо чаще встречалась ИР (50%) и снижение концентрации ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (31%), чем повышение уровня глюкозы в крови натощак более 5,6 ммоль/л (4%) и ТГ – более1,7 ммоль/л (14%), p<0,05. При этом NLFS>0,640 достоверно чаще определялся только у пациентов с ХГС и АО при HOMA-IR>2 (41%), чем при HOMA-IR<2 (12%), независимо от стадии заболевания, p<0,05. Аналогично у пациентов с ХГС и индексом HSI>36,0 достоверно чаще встречалась ИР (41%) и снижение концентрации ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (53,5%), чем повышение уровня глюкозы в крови натощак более 5,6 ммоль/л (8%) и ТГ – более1,7 ммоль/л (19%), p<0,05. Однако HSI>36,0 достоверно чаще определялся только у пациентов с ХГС и АО при снижение концентрации ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (35,5%), чем при концентрации ХС ЛПВП более 1 ммоль/л (7,5%), независимо от стадии заболевания, p<0,05.

В тоже время индекс FLI>60 в зависимости от критериев риска развития метаболического синдрома достоверно чаще только встречался при ИР (34,4%%) и снижение концентрации ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (34%), чем повышение уровня глюкозы в крови натощак более 5,6 ммоль/л (4%), p<0,05. Он же чаще определялся у пациентов с ХГС и АО при HOMA-IR>2 (34,4%), чем при HOMA-IR < 2 (9%) не зависимо от стадии заболевания, χ^2= 4,78; p=0,03. У 9% больных ХГС на ранних стадиях фиброза (F0–F2) HOMA-IR>2 определялся в отсутствии АО. Кроме того, в общем у пациентов с ХГС значимо чаще встречались: снижение концентрации ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л (70,5%) и ИР (52,7%), чем повышение в крови уровня ТГ более 1,7 ммоль/л (19%) и глюкозы – более 5,6 ммоль/л (8%), p<0,05.

Анализ результатов УЗИ органов брюшной полости пациентов с ХГС показал, что все диагностические индексы стеатоза FLI, NLFS, HSI достоверно чаще (46%; 41%; 30,5%) соответствовали заключению УЗИ о гепатозе при АО, чем при его отсутствии (4%;0%; 7%), p<0,05. При этом ложноположительные индексы стеатоза NLFS>0,640, HSI>36,0 встречались в 14% и 17% соответственно при норме по данным УЗИ. Ложноположительных результатов со стороны FLI >60 не было. Однако только при индексе HSI>36,0 достоверно чаще встречались ложноположительные результаты (17%), чем при FLI>60 (0%), p<0,05

Полученные в настоящей работе результаты свидетельствовали, что в клинической практике врача неинвазивные индексы стеатоза NLFS, HSI, FLI могут быть использованы для его первичного скрининга у пациентов с ХГС. При получении диагностических значений: NLFS>0,640, HSI>36,0 FLI>60, – пациенты с ХГС подлежат углубленному обследованию для подтверждения МС, НАЖБП.

У всех пациентов с ХГС и ожирением (ИМТ 30 кг/м^2 и более) наблюдалось АО. У этой категории пациентов индекс стеатоза FLI >60, более информативен, чем NLFS>0,640, HSI>36,0. Индекс стеатоза FLI >60 чаще сочетался с ИР (HOMA-IR > 2) и снижением концентрации ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л.

Выводы. Доступная в клинической практике оценка сочетания неинвазивных индексов NLFS, HSI, FLI, HOMA-IR, показателей липидного обмена, с учетом ИМТ, ОТ позволяет практикующему врачу выделить среди пациентов с ХГС не зависимо от стадии заболевания группы риска по метаболическим нарушениям (ожирение, инсулинорезистентность, НАЖБП) и своевременно проводить комплексные лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия.

Литература:

1. Гусев Д.А. Клинико-патогенетические аспекты сочетанных вирусных гепатитов В и С (статья) / Д.А. Гусев, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003.- №5.- С.19-22.

2. *Жданов, К.В. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 36–42.*
3. *Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 6–13.*
4. *Жданов К.В. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.– 2017.– Т. 9. № 1. –С. 36-42.*
5. *Жданов К.В., Гусев Д.А., Захаренко С.М., Козлов К.В., Сигидаев А.С., Куртуков М.В., Сукачев В.С. Синдром избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С/ К.В. Жданов, Д.А. Гусев, Захаренко С.М., и др. // Журнал инфектологии. –2011. –Т. 3. № 4. –С. 98-101.*
6. *Зубкин М.Л., Червинко В.И., Овчинников Ю.В., Крюков Е.В., Котенко О.Н. Хроническая HCV-инфекция: взгляд интерниста (II часть). Тер. архив.2016;88(11):138148.https://doi.org/10.17116/terarkh 20168811138-148*
7. *Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // J. Hepatol. Русское издание. – 2016. –Т.2, №5. – С. 52–70.*
8. *Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Салухов В.В., Матюшенко К.В., Соболев А.Д., Щербина Н.Н. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2022. - Т. 24. - №2. - С. 341-352. doi: 10.17816/brmma103982*
9. *Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей / И.В.Маев, Е.И.Кузнецова, Д.Н.Андреев и др.// –М.: Прима Принт,2017. – 64 с.*
10. *Марчезини Ж. Развитие и ремиссия неалкогольной жировой болезни печени: только ли масса тела имеет значение?/ Ж.Марчезини, А. Мазотти// J. Hepatol. Русское издание. – 2016. –Т.1, №1. – С. 11–14.*
11. *Патлусов Е.П. Нарушение липидного обмена при естественном течении хронического гепатита С / Е.П Патлусов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. Т. 14. № 1 (79). – С. 11-15.*
12. *Харрисон С.А. Резистентность к инсулину у больных хроническим гепатитом С: ее этиология и влияние на тактику лечения/ С.А. Харрисон // J. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Русское издание.– 2008.–Т.1,№5.– С. 310–332.*
13. *Эсауленко Е.В. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С / Е.В Эсауленко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. – С. 66 – 70.*

14. *Motamed N., Sohrabi M., Ajdarkosh H., et al. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2016 March 14; 22(10): 3023–3030.*
15. *Toouli J., Fried M., Khan A G., et al. WGO Global Guideline Obesity. Availablefrom:http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf.*

ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Гордиенко В.В., Лавренчук Д.В., Потехин И.В., Передельский Е.В., Шарабханов В.В., Шишкин М.К., Иванов К.С.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. *Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), впервые зарегистрированная в декабре 2019 года в Китае, продолжает оставаться глобальной проблемой мирового здравоохранения. Клиническая картина заболевания может варьировать от инаппарантного и легкого течения до тяжелых форм, сопровождающихся развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), играющего основную роль в сценарии танатогенеза у большинства пациентов. Основную роль в развитии и прогрессировании тяжелого течения SARS-CoV-2 на сегодняшний день отводят гипервоспалительной реакции организма – цитокиновому штормом – в поддержание которого основной вклад вносит интерлейкин-6 (IL-6). В связи с этим, IL-6 стал представлять особый интерес в качестве многообещающей терапевтической мишени для предотвращения развития цитокинового шторма и предупреждения развития осложненного течения болезни в период начала и разгара пандемии COVID-19.*

В статье обозреваются данные литературы, включенные в базы данных медицинских и биологических публикаций (Pubmed, Web of Science, Scopus) и отражающие основные патогенетические механизмы развития SARS-CoV-2 инфекции, подробно рассмотрены механизмы активации транскрипционных ядерных факторов и сигнальных белков, влияющих на спонтанное развитие гипервоспалительного иммунного ответа, стратегии и опыт применения противовоспалительной терапии у пациентов тяжелого течения.

Ключевые слова: *COVID-19, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, лечение, противовоспалительная терапия, обзор.*

Цель. Обобщить данные о патогенезе SARS-CoV-2 инфекции, охарактеризовать основные представления об индукции гипервоспалительной реакции у пациентов с тяжелым течением заболевания, описать существующие подходы к противовспалительной терапии COVID-19.

Материалы и методы. в процессе написания статьи были проанализированы доступные литературных источники, содержащиеся в основных базах данных биологических и медицинских публикаций (Pubmed, Web of Science, Scopus).

Введение. Вспышка новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), впервые зарегистрированная в декабре 2019 года в столице Провинции Хубэй (Китайская Народная Республика), уже в марте 2020 года была названа Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) глобальной пандемией, а новому возбудителю Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) была присвоена аббревиатура – COVID-19 [4]. На территории Российской Федерации число пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 к настоящему моменту приближается к 18,8 млн. а количество летальных исходов от заболевания насчитывает 376 тысяч случаев [47].

Многочисленные наблюдения за пациентами с тяжелым и осложненным течением SARS-CoV-2 инфекции подтверждают взаимосвязь связи между тяжестью COVID-19 и повышенными уровнями провоспалительных медиаторов, включающих в себя интерлейкин 2 (IL-2), интерлейкин-7 (IL-7), интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли (TNF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (G-CSF), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1 или CCL-2), С-реактивный белок, ферритин, Д-димер в сыворотке крови [37,41]. Отдельно следует отметить повышение уровня сывороточного интерлейкина-6 (IL-6): в исследованиях показана сильная корреляция между величиной данного показателя и летальностью у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [22,54]. Несмотря на то, что имеющиеся данные дают основания полагать, что таргетная фармакологическая супрессия некоторых провоспалительных цитокинов и хемокинов у пациентов с возможностью развития тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции может стать важным шагом в предотвращении развития гипервоспалительной реакции при сохранении достаточного первичного противовирусного иммунного ответа, убедительных данных об эффективности препаратов данного класса в настоящее время нет, и основным одобренным препаратом для угнетения гиперсвоспалительной реакции остается дексаметазон [45].

Механизм внедрения вируса SARS-CoV-2 в клетку.

Генетический анализ возбудителя, впервые выделенного в конце 2019 года в Ухане, определил его принадлежность к РНК бета-коронавирусам, в число которых входят SARS-CoV и MERS-CoV, имеющие более чем 50% сходство с новым коронавирусом. Дальнейшее изучение SARS-CoV-2 выявило аналогичный с SARS-CoV рецептор-связывающий домен, использующий ангиотензин-превращающий фермент II (ACE2) для фузии вирусной и клеточной оболочек с последующим эндоцитозом в цитоплазму клетки-хозяина [17,20]. Внедрение SARS-CoV-2 в восприимчивые клетки человека через ACE2 связано с функциями мембранно-связанной сериновой протеазы (TMPRSS2) и эндосомальных цистеиновых протеаз – катепсинов B и L (CatB/L), которые обеспечивают активацию вирусного S-протеина для последующего связывания с клеточной мембраной [12].

Основной функцией TMPRSS2 является расщепление расположенного в вирусной оболочке тримерного S-белка на субъединицы (S1, S2 И S2'), что приводит к слиянию вирусной и клеточной мембран, опосредованному S2 субъединицей после взаимодействия S1 сегмента с рецептором клеточной поверхности. В исследовании, проведенном на двух клеточных культурах, экспрессирующих ACE2, одна из которых содержала TMPRSS2, ингибирование CatB/L препаратом, содержащим хлорид аммония, привело к полному ингибированию слияния вируса с клеткой в TMPRSS2-негативной культуре, и лишь частично – в TMPRSS2-позитивной, что свидетельствует о возможности проникновения вируса в клетку независимо от наличия экспрессии CatB/L на клеточной мембране [12]. Это позволило сделать вывод о том, что именно ACE2 и TMPRSS2 могли бы стать наиболее перспективными терапевтическими мишенями для борьбы с заболеванием. Но позже было установлено, что SARS-CoV-2 способен связываться с Fc-рецептором, экспрессируемом на поверхности B-лимфоцитов, макрофагов, моноцитов, и обеспечивающим слияние с клеткой без участия ACE2 и TMPRSS2, особенно в более поздние сроки от начала заболевания, в связи с тем, что связь с рецептором обеспечивают синтезированные в организме субоптимально нейтрализующие или не нейтрализующие антитела к возбудителю, приводя к феномену антителзависимого усиления инфекции, описанному ранее для некоторых других вирусных инфекций [14].

Основные представления о патогенезе гипервоспалительной реакции при COVID-19.

Развитие симптомов заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией отмечается на 4-6 сутки от момента инфицирования, при этом у 97,5% пациентов с манифестной формой заболевания основные проявления периода разгара развиваются к 11-12 дню болезни [1,16,34,36,38,41]. В течение 5-6 дней от начала болезни вирусная нагрузка достигает своего пика, и начиная с 8-9 дня болезни у пациентов с тяжелым течением заболевания возникает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2,3,7,13,21,30,

37,46,56]. Важно отметить, что риск неблагоприятного прогноза сохраняется у пациентов в значительной степени и после госпитализации в стационар в связи с возможностью развития нескольких жизнеугрожающих состояний, обусловленных гипервоспалительной реакцией, повышая риск летального исхода у таких пациентов до 70% [13,28,50].

Посредствам toll-like рецепторов вирусная инфекция активирует альвеолярные клетки, макрофаги, циркулирующие в крови моноциты, которые, в свою очередь, продуцирует большое количество провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывая чрезмерное хемотаксическое скопление иммунных клеток, что приводит к распространенному воспалению в легочной ткани. Аутопсийное исследование материала погибших от тяжелого COVID-19 показало наличие интерстициальных воспалительных лимфоцитарных инфильтратов в легких, в то время как в периферической крови обнаруживалась выраженная лимфопения с гиперактивацией Т-клеточного ростка [50]. Среди госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией тяжелого течения отмечалось повышения уровня сывороточных IL-2, IL-7, IL-10, TNF, G-CSF, MCP1, что свидетельствовало о развитии цитокинового шторма [11,29]. Повышение уровня сывороточного IL-6 у таких пациентов было связано с более высокой смертностью, а также с более частой необходимостью в проведении инвазивной вентиляции легких [10,22,31,41,54].

Внутрисосудистое свертывание, приводящее к полиорганной недостаточности также обусловлено повышенной активностью провоспалительных цитокинов, в частности, IL-6 [19,23]. У пациентов с признаками полиорганной недостаточности наблюдаются нарушения коагуляционных свойств крови, сопровождающиеся снижением количества тромбоцитов периферической крови и повышением уровня Д-димера за счет микротромбообразования в легких, конечностях, сердце, печени, почках, в связи с чем указанные лабораторные параметры относят к предикторам тяжелого течения COVID-19. Схожие наблюдения описаны и у пациентов с развившимся острым почечным повреждением на фоне прогрессирования заболевания [35,40]. Еще одним механизмом развития полиорганной недостаточности является прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки, приводящее к нарушению проницаемости сосудов и последующему повреждению дыхательного эпителия [44,48,53]. Эти данные позволили выделить ОРДС, формирующийся вследствие цитокинового шторма, в качестве ведущего механизма развития летальных исходов у пациентов с COVID-19.

Роль IL-6 взаимодействия в индукции цитокинового шторма.

SARS-CoV-2 инфекция, вследствие фузии, приводит к эндоцитозу ACE2 в эпителиальные и эндотелиальные клетки, что приводит к повышению уровня сывороточного ангиотензина II (ATII), который, помимо выраженного вазоконстрикторного действия, обладает провоспалительным потенциалом

при связывании с ангиотензиновыми рецепторами типа 1 (AT1R) [8,26]. Это получило подтверждение в исследовании, где после введения лабораторным животным, зараженным SARS-CoV-2, прямого ингибитора AT1R или рекомбинантного ACE2-агониста, удалось полностью предотвратить развитие явлений ОРДС [17]. В этой связи принимались попытки использовать препараты из группы ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы для улучшения клинических исходов у пациентов с COVID-19, но однозначных результатов получено не было [6,51]. Связь ATII с рецептором AT1R приводит к активации ADAM металлопротеиназы 17 (ADAM17), которая в свою очередь, стимулирует находящиеся в клеточной мембране факторы роста (эпидермальный фактор роста, эпирегулин, амфирегулин) и TNF, каждый из которых активирует первое из ключевых звеньев развития гипервоспаления уже в неиммунных клетках – нуклеарный фактор каппа B (NF-kB). Это подтверждается данными исследования, в котором ингибирование NF-kB у инфицированных SARS-CoV-2 мышей приводило к статистически значимому снижению смертности и уменьшало уровень IL-6 в сыворотке [9,33]. Фермент ADAM17 также участвует в превращении связанного с мембраной клетки рецептора IL-6 (IL-6R) в растворимую форму, уровень которой в периферической крови пациентов, наряду с уровнем сывороточного ATII, может рассматриваться в качестве предиктора тяжелого течения заболевания.

Комплекс водорастворимой формы IL-6R (sIL-6R) и IL-6R способен связываться с рецептором gp130, который также располагается на мембранах неиммунных клеток, активируя внутриклеточную Янус-киназу (JAK), которая фосфорилирует STAT3 сигнальный белок – второй ключевой фактор развития гипервоспалительного ответа в неиммунных клетках [18,55].

Следует отметить, что активация описанных путей протекает в различных тканях организма неодинаково: наиболее быстро воспаления развивается в дифференциированных неиммунных клетках дыхательной системы, суставов, почек и отчасти зависит от фенотипических особенностей каждого конкретного пациента [35,43,55].

Подходы к патогенетической терапии COVID-19.

Как было отмечено ранее, повышение уровня IL-6 в сыворотке пациентов напрямую коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса, в связи с чем селективная блокада IL-6 пути с помощью фармакологических препаратов могла бы обеспечить снижение клеточной пролиферации и дифференцировки, уровня оксидативного стресса, экссудации, улучшая, тем самым, прогнозы пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией [5,27].

Учитывая, что достижение блокады внутриклеточных доменов, отвечающих за прерывание сигнального пути IL-6, представляется на сегодняшний день наиболее сложной задачей, перспективным решением является блокада растворимых и внеклеточных белков, а также мембраносвязанного рецептора к IL-6.

Тоцилизумаб, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6, в настоящее время одобрен для применения у пациентов с синдромом высвобождения цитокинов во время клеточной терапии, при сепсисе, синдроме активации макрофагов [15,25]. В работах [39,49,52] назначение тоцилизумаба пациентам с COVID-19 тяжелого течения приводило к снижению уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и нормализации показателей оксигенации крови у 100% пациентов, получавших препарат. В исследовании, проведенном Toniati P., клиническое улучшение при применении тоцилизумаба отмечалось у 77% из 100 пациентов исследуемой группы [42].

Другой препарат из группы блокаторов рецепторов IL-6, левилимаб, по результатам III фазы многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности при применении у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, улучшал прогноз у пациентов с рентгенологическими признаками SARS-CoV-2 инфекции, не требующих инвазивной вентиляции легких, по сравнению с группой плацебо [24].

Синтетические аналоги простацикилна (PGI_2) также представляют интерес в качестве препаратов патогенетической терапии у пациентов с риском развития цитокинового шторма в связи с выраженным антитромботическим, противовоспалительным, антифибротическим действием, обусловленным угнетением активации тромбоцитов и снижением уровня IL-6 и TNF [39]. Ингаляционные формы простациклина также рекомендованы пациентам с рефрактерной гипоксией, не отвечающей на стандартную терапию у пациентов с тяжелым COVID-19 [32]. В исследовании, проведенном на кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, с целью оценки клинической эффективности ингаляционного простациклина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (n=43), было получено статистически значимое снижение длительности лихорадки, продолжительности кашля, выраженности и длительности синдрома общей инфекционной интоксикации в опытной группе. Также отмечено, что у этих пациентов средние значения количества лимфоцитов, тромбоцитов достоверно увеличивалось, а значение СОЭ снижалось. Средние значения уровней провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также С4-компонента комплемента, которые также оценивались в ходе исследования, были статистически значимо ниже, чем у больных COVID-19 в группе сравнения [57].

Выводы. Итогом развития цитокиновго шторма у пациентов с тяжелой SARS-CoV-2 инфекцией являются ОРДС, гиперкоагуляция, полиорганная недостаточность, приводящие, в большинстве клинических наблюдений, к летальному исходу. Значимую роль в процессе инициации гипервоспаления игра-

ет IL-6, и поиск терапевтических опций, способных угнетать его активность еще до развития осложнений, сохраняет актуальность. На сегодняшний день использование препаратов, содержащих моноклональные антитела имеет ряд ограничений, связанных с малым количеством доступных препаратов и данных об их эффективности и безопасности, отсутствием четких клинических критериев их назначения в качестве упреждающей противовоспалительной терапии еще до развития полного синдромокомплекса жизнеугрожающих состояний, существенными материальными затратами.

Выраженное генетическое сходство вирусов SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, особенности механизма и пути передачи, идентичный естественный резервуар дают основание предположить возможность повеления новых коронавирусов в будущем. В связи с этим разработка стратегии назначения оптимальной патогенетической терапии, способной предотвратить развитие тяжелого течения заболевания, представляется важной задачей, которая, наряду с выбором эффективных средств этиотропной терапии, внесет вклад в борьбу за жизнь пациентов в условиях вновь возникающих пандемий.

Литература:

1. *Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395(10223): 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.*
2. *Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J. Clin. Invest. 2020; 130(5): 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.*
3. *Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.*
4. *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020; 5(4): 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.*
5. *De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N., Kenwright A., Wright S., Calvo I. et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N. Engl. J. Med. 2012; 367(25): 2385–2395. DOI: 10.1056/NEJMoa1112802.*
6. *DeDiego M.L., Nieto-Torres J.L., Regla-Nava J.A., Jimenez-Guardeno J.M., Fernandez-Delgado R., Fett C. et al. Inhibition of NF-kappaB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. J. Virol. 2014; 88(2): 913–924. DOI: 10.1128/JVI.02576-13.*

7. *de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat. Rev. Microbiol. 2016; 14(8): 523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.*
8. *Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host. Microbe. 2020; 27(6): 992–1000. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.*
9. *Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020; 382(18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.*
10. *Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J. Allergy. Clin. Immunol. 2020; 146(1): 128–136. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.*
11. *Hirano T. Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. Immunity. 2020; 52(5): 731–733. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.*
12. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.*
13. *Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.*
14. *Iwasaki A., Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. Nat. Rev. Immunol. 2020; 20(6): 339–341. DOI: 10.1038/s41577-020-0321-6.*
15. *Kennedy G.A., Varelias A., Vuckovic S., Le Texier L., Gartlan K.H., Zhang P. et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(13): 1451–1459. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71017-4.*
16. *Kim J.Y., Ko J.H., Kim Y., Kim Y.J., Kim J.M., Chung Y.S. et al. Viral load kinetics of SARS-CoV-2 infection in first two patients in Korea. J. Korean Med. Sci. 2020; 35(7): e86. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e86.*
17. *Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat. Med. 2005; 11(8): 875–879. DOI: 10.1038/nm1267.*
18. *Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann. Intern. Med. 2020; 172(9): 577–582. DOI: 10.7326/M20-0504.*

19. *Levi M., Nieuwdorp M., van der Poll T., Stroes E. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation. Semin. Thromb. Hemost. 2008; 34(1): 26–32. DOI: 10.1055/s-2008-1066020.*
20. *Li W. Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003; 426(6965): 450–454. DOI: 10.1038/nature02145.*
21. *Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci. China. Life Sci. 2020; 63(3): 364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.*
22. *Liu B., Li M., Zhou Z., Guan X., Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? J. Autoimmun. 2020; 111:102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.*
23. *Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. Circulation. 2020; 142(1): 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.*
24. *Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., Mazurov V.I. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. Inflamm. Res. 2021; 70(10-12): 1233-1246. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5.*
25. *Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J. Med. Virol. 2020; 92(7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.*
26. *Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. Cytokine. 2020; 133: 155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151.*
27. *Magro G. COVID-19: review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. Virus. Res. 2020; 286:198070. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198070.*
28. *Matsuzawa Y., Ogawa H., Kimura K., Konishi M., Kirigaya J., Fukui K. et. al. Renin-angiotensin system inhibitors and the severity of coronavirus disease 2019 in Kanagawa, Japan: a retrospective cohort study. Hypertens. Res. 2020; 43(11): 1257-1266. DOI: 10.1038/s41440-020-00535-8.*
29. *McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun. Rev. 2020; 19(6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.*

30. *Meng J., Xiao G., Zhang J., He X., Ou M., Bi J. et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg. Microbes Infect. 2020; 9(1): 757–760. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746200.*
31. *Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat. Rev. Immunol. 2020; 20(6): 355–362. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.*
32. *Mulia E.P.B., Luke K. Inhaled prostacyclin analogues in COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome: scientific rationale. Egypt. Heart. J. 2021; 16; 73(1): 82. DOI: 10.1186/s43044-021-00208-y.*
33. *Murakami M. Kamimura D., Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. Immunity. 2019; 50(4): 812–831. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.027.*
34. *Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L.L.M., Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect. Dis. 2020; 20(4): 411–412. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.*
35. *Park W.B., Kwon N.J., Choi S.J., Kang C.K., Choe P.G., Kim J.Y. et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. J. Korean Med. Sci. 2020; 35(7): e84. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e84.*
36. *Peiris J.S., Chu C.M., Cheng V.C., Chan K.S., Hung I.F., Poon L.L. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet. 2003; 361(9371): 1767–1772. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.*
37. *Phan L.T., Nguyen T.V., Luong Q.C., Nguyen T.V., Nguyen H.T., Le H.Q. et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. N. Engl. J. Med. 2020; 382(9): 872–874. DOI: 10.1056/NEJMc2001272.*
38. *Sheng F., Han M., Huang Z., Zhang L. Interleukin 6 receptor inhibitor tocilizumab suppresses cytokine expression, inflammasome activation and phagocytosis in a cell model of sepsis. Pharmazie. 2016; 71(11): 636–639. DOI: 10.1691/ph.2016.6713.*
39. *Stratton R., Shiwen X., Martini G., Holmes A., Leask A., Haberberger T., et. Al. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. J. Clin. Invest. 2001; 108(2): 241-50. DOI: 10.1172/JCI12020.*
40. *Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J. Thromb. Haemost. 2020; 18(5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.*

41. *Tay M.Z., Poh C.M., Renia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat. Rev. Immunol. 2020; 20(6): 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.*
42. *Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia. Italy. Autoimmun. Rev. 2020; 19(7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.*
43. *van der Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nat Rev Immunol. 2017; 17(7): 407–420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.*
44. *Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur. J. Intern. Med. 2020; 76: 14–20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.*
45. *Villaescusa L., Zaragozá F., Gayo-Abeleira I., Zaragozá C. A New Approach to the Management of COVID-19. Antagonists of IL-6: Siltuximab. Adv. Ther. 2022; 39(3): 1126-1148. DOI: 10.1007/s12325-022-02042-3.*
46. *Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 17; 323(11): 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.*
47. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Электроннный ресурс: https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjw4v2EBhCtARIsACan3nzCn8W42T-ZxgDDh1J8g6fnPNJzNux0aWLf7L4ljewGAqNHoDfhfKUaArSmEALw_wcB (доступ 25 августа 2022).*
48. *Xiang-Hua Y., Le-Min W., Ai-Bin L., Zhu G., Riquan L., Xu-You. et al. Severe acute respiratory syndrome and venous thromboembolism in multiple organs. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 182(3): 436–437. DOI: 10.1164/ajrccm.182.3.436.*
49. *Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020; 117(20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.*
50. *Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 2020; 8(4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.*
51. *Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin J.J., Xie J. et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res. 2020; 126(12): 1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.*

52. *Zhang Y., Li J., Zhan Y., Wu L., Yu X., Zhang W. et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. Infect. Immun. 2004; 72(8): 4410–4415. DOI: 10.1128/IAI.72.8.4410-4415.2004.*
53. *Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020; 382(17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.*
54. *Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. 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): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.*
55. *Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.*
56. *Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N. Engl. J. Med. 2020; 382(12): 1177–1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.*
57. *Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В., Захаренко С.М., Сукачев В.С., Львов Н.И. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционного простациклина у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (проспективное сравнительное исследование). Журнал инфектологии. 2020; 12(3): 34-41. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-34-41.*

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ У ПАЦИЕНТА С ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Куртуков М.В., Гордиенко В.В., Потехин И.В., Плотников К.П.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *Болезнь Стилла взрослых – редкое мультисистемное заболевание лиц молодого возраста, этиология и патогенез которого в настоящее время изучены недостаточно. При данном заболевании отсутствуют патогномоничные клинические признаки и специфические лабораторные показатели. Основными клинико-лабораторными критериями его диагностики*

являются длительная лихорадка, своеобразная экзантема, артриты, нейтрофильный лейкоцитоз, гиперферритинемия и серонегативность по ревматоидному фактору.

В статье описан клинический случай развития болезни Стилла взрослых у женщины в возрасте 61 года с острым течением генерализованной формы псевдотуберкулеза. Подробно рассмотрены проблемы диагностики и лечения этих синдромосходных заболеваний, отличающихся выраженным клиническим полиморфизмом, сложностью клинической и лабораторной диагностики и неблагоприятными исходами.

Авторами предполагается участие Y. pseudotuberculosisв качестве триггера развития болезни Стилла взрослых.

Ключевые слова: *псевдотуберкулез, болезнь Стилла взрослых, лихорадка, экзантема, полиартрит, провоспалительные цитокины, ферритин, Y.pseudotuberculosis.*

Введение. Псевдотуберкулез, несмотря на продолжающееся снижение заболеваемости в России, является значимой медико-социальной проблемой для здравоохранения нашей страны в связи с выраженным полиморфизмом клинической картины болезни, возможностью формирования различных иммунопатологических состояний и неблагоприятных исходов.

Известно, что манифестная форма псевдотуберкулеза может протекать с синдромами, типичными не только для многих инфекционных, но и для терапевтических и хирургических заболеваний, что существенно затрудняет его клиническую диагностику. Так, псевдотуберкулез необходимо дифференцировать с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и другими заболеваниями с поражением респираторного тракта (пневмохламидиоз, микоплазмоз, туберкулез и пр.); с болезнями, протекающими с экзантемой (корь, краснуха, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, системный васкулит, токсикодермия и пр.); с болезнями, протекающими с поражением желудочно-кишечного тракта (инфекционные диареи, вирусные гепатиты, острый аппендицит) и суставов (бруцеллез, ревматоидный артрит, узелковый периартрит, дерматомиозит, системная склеродермия и пр.); с другими болезнями, характеризующимися клиническим полиморфизмом (ВИЧ-инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, лептоспироз).

В целом, многообразие клинических форм и сложность лабораторной диагностики псевдотуберкулеза могут приводить к диагностическим ошибкам, несвоевременному и неэффективному его лечению, что в совокупности предрасполагает к развитию обострений и рецидивов, хронизации инфекционного процесса, а также к развитию иммунопатологических заболеваний, приводящих к длительному снижению работоспособности и инвалидизации пациентов.

Одним из них является болезнь Стилла взрослых (БСВ) – достаточно редкое мультисистемное заболевание лиц молодого возраста, в патогенезе которого основное значение придается активации макрофагов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО-α,чан интерлейкинов 1, 6, 8 и 18) [2]. При этом этиология БСВ неизвестна. Роль инфекционных агентов в развитии данной патологии дискутабельна. В недавнем исследовании нашими коллегами в качестве возможного триггера аутовоспаления при БСВ рассматривалась герпес-вирусная инфекция [9].

При БСВ отсутствуют патогномоничные клинические симптомы и специфические лабораторные показатели, а ее диагностика, как «болезни исключения» основана на определении у пациента больших и малых клинико-лабораторных диагностических критериев [3,4,8]. Данное заболевание, как и псевдотуберкулез характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом: типичны длительная лихорадка, своеобразная макуло-папулезная экзантема, моно-, олиго-, или полиартрит, острый фарингит и тонзиллит, генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Также возможно развитие перикардита, миокардита, плеврита и пневмонита. К другим редким проявлениям болезни относят поражение центральной нервной системы (асептический менингит, нейропатия), почек (нефрит) и глаз (конъюнктивит, кератит, увеит). При этом выделяют два основных клинических варианта течения БСВ: циклический (моно-, полициклический) системный вариант, при котором системные проявления болезни превалируют над умеренно выраженными изменениями суставов, и хронический суставной вариант, характеризующийся значительным деструктивным поражением суставов и неблагоприятным исходом [13].

Характерными лабораторными признаками БСВ являются выраженный нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия и увеличениескорости оседания эритроцитов (СОЭ); повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ); повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, при отсутствии ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарных антител (АНА) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови и синовиальной жидкости [1,6,7,12,13,14].

В лечении БСВ применяют глюкокортикостероиды (преднизолон), базисные противовоспалительные препараты (метотрексат и пр.) или такие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), как антагонисты рецепторов ИЛ-1 (канакинумаб) и ИЛ-6 (тоцилизумаб), ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) [5,10,11]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) при БСВ у подавляющего большинства пациентов неэффективно.

Учитывая полиморфизм клинической картины, особенности иммунопатогенеза псевдотуберкулеза и БСВ, их клиническая и лабораторная диагностикапредставляет определенную сложность для практикующих врачей. При этом благоприятный исход этих болезней зависит исключительно от их своевременной диагностики и эффективной терапии.

Клиническое наблюдение. Пациент О., 61 года была госпитализирована в клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (КИБ) 24.09.2018 г. с жалобами на длительную лихорадку и выраженное потоотделение; боль в горле при глотании; боль в плечевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставах; боль в мышцах рук и ног; сыпь на туловище и конечностях; дискомфорт в животе; снижение массы тела на 7 кг; отсутствие аппетита; выраженную слабость.

Из анамнеза было известно, что периодическая лихорадка, боль в мышцах и суставах сохранялись у женщины в течение 2,5 месяцев до настоящей госпитализации. За этот промежуток времени пациент похудела на 7 кг.

В ходе опроса и изучения медицинской документации было установлено, что в июне 2018 г. она проходила амбулаторное лечение с диагнозами «ОРВИ» и «токсикодермия». По рекомендациям врача-терапевта и врача-дерматовенеролога пациент соблюдала охранительный режим и гипоаллергенную диету, в течение 7 дней она принимала противовирусное (имидазолил этанамид пентадиовой кислоты), антигистаминное (хлоропирамин), энтеросорбирующее (полиметилсилоксана полигидрат) средства, НПВС (парацетамол), а также антибиотик (амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой). По окончании лечения у женщины отмечались крупнопластинчатое шелушение кожи кистей рук, которую она связывала с контактом с хлорсодержащим моющим средством, а также эпизоды повышения температуры тела до 37,5°С и легкой артралгии. Через 1 неделю с жалобами на лихорадку пациент была госпитализирована в терапевтическое отделение, где она проходила лечение с диагнозом «обострение хронического пиелонефрита». Проводилась антибактериальная терапия с пероральным применением ципрофлоксацина 1,0 в сутки в течение 5 дней. Спустя 4 дня после выписки из стационара пациент вновь отметила периодический субфебрилитет и усиление боли в суставах рук и ног.

В июле 2018 г. женщина была осмотрена врачом-ревматологом. С 15.07.2018 г. по 27.07.2018 г. она проходила стационарной лечение в ревматологической больнице с диагнозом «недифференцированное заболевание соединительной ткани». Проводимая патогенетическая и симптоматическая терапия с системным и местным применением НПВС способствовала купированию лихорадки и артралгии. При выписке пациенту было рекомендовано пройти дополнительное лабораторное обследование в амбулаторных условиях с целью исключения ряда системных болезней, однако за медицинской помощью она не обратилась.

В августе 2018 г. пациент отметила появление дискомфорта в животе, боли в коленных суставах и в правом подреберье, а также желтухи кожи, после чего была госпитализирована в КИБ, где с 08.08.2018 г. по 22.08.2018 г. онапроходила лечение с диагнозом «цитомегаловирусный гепатит», и была выписана с выздоровлением. Но уже через 4 недели пациент внезапно отметила высокую лихорадку, выраженную потливость, интенсивную боль в суставах и мышцах рук и ног, боль в горле при глотании, сыпь на туловище и конечностях, дискомфорт в животе, после чего повторно была госпитализирована в КИБ с направительным диагнозом «герпетическая инфекция».

При изучении эпидемиологического анамнеза обращал на себя внимание тот факт, что примерно за 14 дней до развития случаев ОРВИ и токсикодермии – в мае 2018 г. женщина часто употребляла в пищу белокочанную капусту без термической обработки. В остальном эпидемиологический анамнез был без особенностей.

Аллергологический анамнез был не отягощен. Из ранее установленных сопутствующих заболеваний у пациента имелись ишемическая болезнь сердца: атеросклероз коронарных артерий; гипертоническая болезнь; хронический гастродуоденит и хронический панкреатит; мочекаменная болезнь; хронический пиелонефрит; распространенный остеохондроз позвоночника.

При повторной госпитализации пациента в КИБ было проведено его клиническое, углубленное лабораторное (иммунологическое, бактериологическое и молекулярно-биологическое исследования) и инструментальное обследование с целью диагностики синдромосходных инфекционных и соматических, в том числе гематологических, онкологических заболеваний и системныхболезней соединительной ткани.

Установленный случай ОРВИ, протекавшей с токсикодермией после употребления в пищу термически необработанной капусты, определил, в первую очередь, диагностический поиск у пациента иерсиниозной инфекции.

Обсуждение. При поступлении состояние пациента было среднетяжелым. Температура тела составляла 39,5ºС и в дальнейшем при динамическом наблюдении пациента она внезапно повышалась до 39-39,5ºС в утренние и вечерние часы, снижалась литически с обильным потоотделением. Сознание было ясным, ориентирование в месте, времени и личности сохранялось. При осмотре кожи на ее бледно-розовом фоне в проекции плеч, груди, спины и бедер, преимущественно в местах механического трения одежды определялась единичная незудящая и несливная пятнисто-папулезная сыпь розового цвета, которая в динамике появлялась на фоне лихорадкии исчезла при нормализации температуры тела пациента. Кроме того, определялись пастозность кожи лица, умеренный отек и легкая гиперемия кожи в проекции лучезапястных, коленных и голеностопных суставов с незначительным ограничением в них объема движений. Шейные и подмышечные лимфатические узлы были увеличены до 1,5 см в диаметре, мягко-эластической консистенции, безболезненными при

пальпации. Тоны сердца были приглушены, определялся мягкий систолический шум на верхушке сердца; артериальное давление составляло 140 и 80 мм рт. ст. В легких дыхание было везикулярным, проводилось во все отделы; частота дыхательных движений составляла 18 в минуту. При осмотре слизистой оболочки ротоглотки определялись гиперплазия лимфоидных фолликулов задней стенки глотки, легкая гиперемия и гиперплазия небных миндалин, без патологических налетов и сыпи. Живот был слегка чувствительным при пальпации в правом подреберье, без признаков асцита и участвовал в акте дыхания. Печень перкуторно была увеличена на 1,5 см, размеры селезенки были в пределах нормы. Менингеальные и очаговые неврологические симптомы были исключены.

Пациенту была назначена комбинированная антибактериальная терапия с внутримышечным введением цефтриаксона 2,0 в сутки и пероральным применением ципрофлоксацина 1,0 в сутки, а также НПВС – внутримышечное введение 2,5% раствора диклофенака 3,0 мл в сутки. Антибактериальная, комплексная патогенетическая (инфузионно-дезинтоксикационная, десенсибилизирующая и метаболическая) и симптоматическая терапия проводилась в течение 14 дней.

При первичном клиническом, биохимическом и иммунологическом исследованиях крови были определены нейтрофильный лейкоцитоз до $18 \cdot 10^9$/л и увеличение СОЭ до 35 мм/ч; повышение активности АЛТ до 85Е/л, АСТ до 67 Е/л, ЛДГ до 400 Е/л и ЩФ до 214 Е/л (в 2 раза); гипоальбуминемия и гипергаммаглобулинемия; увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до 240 у.е/мл (в 2 раза) и СРБ до 105 мг/л (в 20 раз). При этом другие биохимические показатели крови (общий билирубин, креатинин, мочевина, глюкоза), электролиты крови (калий и натрий), показатели гемостаза и коагулограммы, а также уровень РФ были в пределах референсных значений.

При клиническом исследовании мочи были определены протеинурия, лейкоцитурия и цилиндрурия, ассоциированные с обострением хронического пиелонефрита и токсической нефропатией на фоне лихорадки и интоксикации.

По результатам иммунферментного анализа (ИФА) крови были определены антитела IgM к Y. pseudotuberculosis при отсутствии антител IgG, что с учетом данных анамнеза характеризовало острое течение псевдотуберкулеза. Гемокультура и копрокультура Y. pseudotuberculosis, а также других патогенных и условно патогенных бактерий не определялись; роста микроорганизмов при бактериологическом исследовании слизи из носа и с небных миндалин получено не было. Кроме того, по результатам комплексного лабораторного обследования были исключены гемоконтактные, клещевые и урогенитальная инфекции; актуальные острые респираторные заболевания бактериальной и вирусной этиологии; Эпштейна-Барр вирусная инфекция; реактивация цитомегаловирусной инфекции; бруцеллез; лептоспироз; геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; инфекционные (бактериальные и вирусные) диареи; глистные и паразитарные инвазии; туберкулез.

При инструментальном обследовании пациента были определены ультразвуковые (УЗ), и компьютерно-томографические (КТ) признаки незначительной гепатоспленомегалии; КТ-признаки умеренной внутригрудной и подмышечной лимфаденопатии; УЗ-признаки артроза и синовита коленных суставов; эндоскопические признаки острого эрозивного гастрита, дивертикулеза и полипа толстой кишки без гистологических признаков его малигнизации.

Несмотря на проводимую антибактериальную и комплексную патогенетическую терапию с применением НПВС на 7 сутки лечения у пациента сохранялись высокая лихорадка в утренние и вечерние часы, а также «летучая» экзантема и умеренно выраженный суставной синдром. Кроме того,в динамике отмечались нарастание нейтрофильного лейкоцитоза до $22 \cdot 10^9$/л, появление легкой нормохромной анемии и незначительного тромбоцитоза, а также более значимое увеличение СОЭ – до 56 мм/ч.

При осмотреврачами-специалистам гематологические заболевания и туберкулез были исключены. По рекомендации врача-ревматолога проведено дополнительное лабораторное исследование крови, по результатам которого у пациента было определено увеличение уровня ферритина до 1065 мкг/мл (в 9 раз). Значения таких лабораторных показателей, как АНА, антистрептолизин-О и прокальцитонин были в пределах нормы.

При повторном осмотре врачом-ревматологом убедительных данных за ревматологическое заболевание, в том числе БСВ получено не было. В лечении нами дополнительно был назначен преднизолон (курсовая доза 1080 мг) в течение 14 дней, на фоне применения которого у пациента были купированы лихорадка, экзантема и суставной синдром.

С учетом полученных анамнестических и эпидемиологических данных (острое начало болезни; лихорадка и экзантема в июне 2018 г., вероятно, ассоциированные с фактом употребления в пищу термически необработанной белокочанной капусты; желтуха кожи в анамнезе), а также результатов проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования (полиартрит; гепатоспленомегалия; определение антител IgM к Y. pseudotuberculosis при ИФА крови) пациенту был выставлен основной диагноз: «псевдотуберкулез, генерализованная форма, средней степени тяжести, острое неосложненное течение». Из сопутствующей патологии дополнительно была установлена нормохромная анемия легкой степени тяжести.

После проведенной этиотропной, комплексной патогенетической и симптоматической терапии было достигнуто клинико-лабораторное выздоровление: у пациента отсутствовали жалобы; были купированы лихорадка, экзантема, лимфаденопатия, острый фарингит, острый катаральный тонзиллит, полиартрит и гепатоспленомегалия; нормализовались клинические (за исключением количества лейкоцитов) и биохимические показатели крови, а также уровень

СРБ и ЦИК. Сохраняющийся к моменту выписки лейкоцитоз до $13 \cdot 10^9$/л оценивался как следствие применения преднизолона.

17.10.2018 г. пациент была выписана с выздоровлением по основному заболеванию, рекомендовано диспансерное наблюдение у врача-терапевта в поликлинике по месту жительства и консультация врача-ревматолога.

Спустя 3 месяца пациент вновь отметила высокую лихорадку, боль в лучезапястных и коленных суставах, периодическую кожную сыпь и 16.01.2019 г. она была госпитализирована в КИБ с направительным диагнозом «псевдотуберкулез». При обследовании пациента были определены нейтрофильный лейкоцитоз до $18 \cdot 10^9$/л, среднетяжелая анемия и увеличение СОЭ до 65 мм/ч;незначительное повышение активности АЛТ, АСТ и ЛДГ; увеличение уровня СРБ до 110 мг/л (в 22 раза) и ферритина до 2275 мкг/мл (в 15 раз); антитела классов IgM и IgG к Y. pseudotuberculosis.

На основании данных анамнеза, наличия при очередной госпитализации лихорадки, регистрируемой в утренние и вечерние часы и некупируемой применением НПВС и антибиотиков, а также эфемерной экзантемы, полиартрита и гепатоспленомегалии в сочетании с гиперферритинемией диагноз «псевдотуберкулез» был исключен. Положительный эффект от ранее проведенного курса лечения с применением преднизолона, а также определение у пациента больших и малых клинико-лабораторных диагностическая критериев БСВ позволили нам предположить рецидив этой болезни. При осмотре врачом-ревматологом у женщины была диагностирована БСВ с высокими системным счетом и нарушением функции суставов II степени, при ее последующем переводе в клиническую ревматологическую больницу была инициирована ГИБП.

Заключение. Таким образом, представленный клинический случай иллюстрирует дебютредкого заболевания – БСВ у пациента с острым течением генерализованной формы псевдотуберкулеза – болезни, которая может рассматриваться в качестве пускового механизма аутовоспалительного процесса.

С учетом выраженного клинического полиморфизма и во многом сходства течения псевдотуберкулеза и БСВ продемонстрирована трудность их диагностики. Кроме того, нами показана возможность развития БСВ у пациента пожилого возраста, а также полициклическое (рецидивирующее) системное течение этой болезни, обусловленное неэффективностью применения НПВС и преднизолона в ее лечении.

Своевременная диагностика и эффективная терапия псевдотуберкулеза и БСВ, а также длительное диспансерное наблюдение реконвалесцентов этих болезней препятствуют возникновению их рецидивирующего и хронического течения, развитию осложнений и потенциальной инвалидизации пациентов, улучшают качество их жизни.

Литература:

1. *Andres E., Ruellan A., Pflumio F. et al. Adult still's disease: an unrecognized cause of acute febrile hepatic cytolysis: study of 12 patients. Gastroenterol Clin Biol. 2001; 25:353-355. PMID: 11449123.*
2. *EfthimiouP., Moorthy L.N., Mavragani C.P. et al. Adult Onset Still's Disease and autoinflammation. Int J Inflam. 2012; 2012:964751. DOI: 10.1155/2012/964751.*
3. *Fautrel B., Zing E., Colmard J.L. et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. Medicine (Baltimor). 2002; 81:194–200.*
4. *Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J., Seve P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev. 2014;13(7):708–722. DOI: 10.1016/j. autrev.2014.01.058.*
5. *Giacomellia R., Ruscittia P., Schoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. J Autoimmun. 2018; 93:24–36. DOI: 10.1016/j. jaut.2018.07.018.*
6. *Singh B., Biboa J., Musuku S. et al. Reversal of severe hepatitis with infliximab in adult-onset Still's disease. Am J Med. 2013;126(2): e 3–4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.08.003.*
7. *Takami A., Nakao S., Miyamori H. et al. Adult-Onset Still's Disease with Submassive Hepatic Necrosis. Intern Med. 1995; 34:89–91. DOI: 10.2169/ internalmedicine.34.89.*
8. *Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. JRheumatol. 1992; 19:424–430. PMID: 1578458.*
9. *Волков К.Ю., Свинцицкая И.С, Андрияненко А.О. и др. Болезнь Стилла взрослых, моноциклическая форма (клинический разбор). РМЖ. 2020; 7:28-32.*
10. *Лебедева В.В., Муравьева Ю.В. Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):506–514. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-506-514.*
11. *Моисеева С.В., Новиков П.И., Рамеев В.В. Болезнь Стилла у детей и взрослых. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(4):15–20.*
12. *Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. Болезнь Стилла взрослых в настоящее время. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):272–276.*
13. *Нигматьянова А.А.,Абдракипов Р.З., Сухорукова Е.В. и др. Длинный путь к диагнозу: болезнь Стилла взрослых. Практическая медицина. 2015;2:79–81.*
14. *Сахин В.Т., Крюков Е.В., Григорьев М.А. и др. Значение эритропоэтина в патогенезе анемии хронических заболеваний у ревматических больных Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23. № 4. С. 55-62.*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Лавренчук Д.В., Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В., Гордиенко В.В., Шведов А.К.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Цель. *Целью настоящей работы является анализ эффективности применения иммунной плазмы реконвалесцентов для лечения COVID-19, у пациентов с тяжелой степенью тяжести.*

Материалы и методы. *В исследовании приняли участие 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 тяжелой степени тяжести, которым помимо стандартной терапии проводили трансфузию иммунной плазмы реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции. Контрольную группу составили 46 пациентов, получавших базисную терапию. Эффективность терапии иммунной плазмы оценивалась по длительности лихорадки, уровню сатурации (SpO_2%), выявлению РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки в динамике, а также по изменениям общеклиничских и биохимических показателей крови. В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие после трансфузии иммунной плазмы).*

Результаты. *В данной работе, у пациентов, получавших иммунную плазму реконвалесцентов, отмечался достоверно более короткий период вирусной репликации SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой. На продолжительность лихорадки, сатурацию применение иммунной плазмы статистически значимого влияния не оказывало. Также не отмечалось достоверных различий по сравнению с контрольной группой при оценке общеклинических, биохимических показателей крови.*

Заключение. *У пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, применение ИП не оказывало существенного клинического эффекта.*

Ключевые слова: *иммунная плазма, новая коронавирусной инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2.*

Введение. В середине декабря 2019 года в Китае началась вспышка новой коронавирусной инфекции. Высокие темпы развития пандемии COVID-19 поставили перед клиническими специалистами сложную задачу лечения новой инфекции. В условиях ограниченных возможностей противовирусной терапии, обсуждались все потенциально эффективные методы лечения COVID-19. Одним из таких методов терапии больных новой коронавирусной инфекцией является использование иммунной плазмы (ИП) реконвалесцентов после перенесенного заболевания.

В 2020 году результаты эффективности и безопасности применения ИП ограничивались отдельными исследованиями [2,4,5,7]. К настоящему моменту появились данные многоцентровых рандомизированных исследований с различными выводами по эффективности применения ИП [14].

В исследовании Joyner M.J. et al. среди первых 35 000 пациентов, проходивших стационарное лечение с COVID-19, летальность через 7 дней была ниже среди пациентов, получивших трансфузию ИП в течение 72 часов после постановки диагноза, чем среди тех, кому трансфузия была выполнена позднее. Раннее назначение РП ассоциировано со снижением показателей летальности на 7-й и 30-й дни наблюдения. Более значимыми различия были, когда анализ проводился на группе менее тяжелых больных с ранним назначением плазмы [6].

В середине января 2021 года был опубликован пресс-релиз одного из крупнейших исследований RECOVERY, направленного на оценку различных методов терапии COVID-19. Часть исследования, посвященная лечению ИП реконвалесцентов после COVID-19, была преждевременно остановлена в виду отсутствия эффективности. Предварительные результаты, основанные на данных 10406 пациентов, указывали на отсутствие преимущества ИП реконвалесцентов в снижении смертности по сравнению с контрольной группой (отношение рисков [RR], 1,04; 95% ДИ, 0,95-1,14) [9].

Таким образом, потенциальный клинический эффект, прежде всего, связанный с противовирусной активностью, и риск развития нежелательных явлений после трансфузии ИП реципиентам при COVID-19 все еще требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования. Анализ эффективности применения ИП реконвалесцентов для лечения COVID-19, у пациентов с тяжелой степенью тяжести.

Материалы и методы. В исследование было включено 56 реципиентов ИП с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции тяжелой степени тяжести, проходивших обследование и лечение в клиниках Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Опытную группу составили 56 пациентов, которым, помимо базисной терапии была произведена трансфузия ИП реконвалесцентов. Группу контро-

ля составили 46 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые получали стандартную терапию.

В опытной группе было зарегистрировано 4 летальных исхода (7,14%), в группе контроля 3 летальных исхода (6,5%), $\chi^2<3$, $p>0,05$.

Степень тяжести заболевания на момент госпитализации у пациентов из сравниваемых групп была сопоставимой и соответствовала тяжелому течению. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото-/носоглотки.

Средний возраст пациентов опытной группы составил 49,67±4,75 лет, группы контроля 51,34±6,28 лет. Объем плазмы, используемой для реципиентов составил 22,2 л.

При оценке титра антител класса IgG к SARS-CoV-2 получены следующие результаты: у 26 1:1600 (46,4%), у 17 – 1:800 (30,3%) и в 13 случаях 1:400 (23,3%). Полученные данные были сопоставимы с результаты других исследований [13, 15]. Проведена оценка цитокинового статуса донорской ИП: определен уровень IL-6 и ФНО-ά. Значение IL-6 составило 1,24±0,56 пг/мл, ФНО-ά 0,49±0,07 пг/мл, что указывает на отсутствие воспалительных изменений в ИП.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом при ВМедА и соответствовало требованиям надлежащей клинической практики. Трансфузия ИП осуществлялась в соответствии с временным клиническим протоколом трансфузионной терапии больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, ИП, полученной от реконвалесцентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID 19), в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, утвержденным начальником ВМедА имени С.М. Кирова, после получения информированного согласия.

Общими показаниями для назначения ИП являлись: COVID-19 – пневмонии тяжелого течения, тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, сепсис [3,11].

Клиническая эффективность ИП оценивалась по динамике и длительности лихорадки; уровню насыщения крови кислородом (SpO_2%); выявлению РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки; значению показателей общеклинического анализа и биохимического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ, общий белок, альбумин, активность АЛТ, АСТ, СРБ, Д-димер, фибриноген), оценка проводилась на контрольных точках после каждой дозы ИП.

В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возник-

шие после трансфузии ИП. Степень тяжести побочных явлений оценивалась по стандартизированной шкале CTCAE (версия 3.0 от 01.09.2015 г.).

Трансфузионная терапия ИП осуществлялась в дозе не менее 3,125 мл на 1 кг массы тела однократно. Количество инфузий рассчитывалось индивидуально для каждого пациента, но не превышало 20 мл на кг массы тела. 18 пациентам опытной группы было назначено 2 дозы ИП, 38 пациентам – 1 доза ИП.

Трансфузия первой дозы ИП осуществлялась, в среднем, на 1-3 сутки с момента госпитализации, второй дозы ИП на 4-6 сутки стационарного лечения. Контрольные исследования крови оценивались после каждой трансфузии.

В группе контроля исследование крови осуществлялось при поступлении пациентов на стационарное лечение, на 7-е и 14-е сутки госпитализации.

Анализ собранных данных выполнен с использованием статистических методов. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода меньшая или равная 0.05 ($p \leq 0.05$).

Результаты и обсуждение. Основными клиническими проявлениями пациентов из опытной группы при поступлении были кашель с трудноотделяемой мокротой (87% случаев), общая слабость (70% случаев), одышка при физической нагрузке (55% случаев), повышение температуры тела (75% случаев), головная боль (85% случаев), аносмия (45% случаев). Похожие результаты были получены и в других исследованиях [12].

Показатель SpO_2 при поступлении реципиентов ИП и пациентов из контрольной группы составили 88,56±3,28 и 86,38±4,71% соответственно ($p>0,05$). Динамика изменений SpO_2 статистически значимо не различалась в зависимости от проводимой терапии. Сроки перевода из ОРИТ в палату у обеих групп статистически значимо не различались.

Выраженность и продолжительность клинических проявлений в обеих группах была сопоставима.

Статистически значимых различий по длительности нахождения в стационаре выявлено не было: у пациентов исследуемой группы этот показатель составил 15,42±3,54 суток, у группы контроля 14,27±4,08 суток.

Важным критерием эффективности лечения является подавление репликации SARS-CoV-2. На фоне проводимой базисной терапии у пациентов из группы контроля отрицательные результаты ПЦР на РНК SARS-CoV-2 были получены на 18,07±4,58 сутки от момента начала заболевания. В тоже время у пациентов после трансфузии первой дозы ИП РНК SARS-CoV-2 в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки не определялась на 5,98±1,16 суток ($p<0,05$).

В своей работе мы оценили динамику показателей общеклинического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ).

Результаты продемонстрировали характерную для новой коронавирусной инфекции лимфопению. Стоит отметить, что в группе контроля, по сравнению с реципиентами ИП, содержание в крови лимфоцитов и тромбоцитов к четырнадцатым суткам терапии было статистически значимо выше, что теоретически можно объяснить иммуноопосредованным влиянием донорской плазмы на клетки периферической крови.

У пациентов с летальным исходом также отмечалась лимфопения, однако показатели СОЭ и лейкоцитов были более высокими по сравнению с группой больных, у которых в исходе заболевания наступило выздоровление. Данное наблюдение в ряде случаев подтверждалось обнаружением вторичной бактериальной инфекцией нижних отделов дыхательных путей (эндобронхит, пневмония).

Результаты биохимического исследования крови свидетельствовали об увеличении концентрации альбумина как в опытной, так и контрольной группах, однако статистической значимости получено не было.

В опытной группе после трансфузии ИП отмечалось увеличение уровня общего белка. У пациентов группы контроля, на фоне базисной терапии также происходило статистически значимое увеличение данного показателя: 57,09±3,61 г/л при поступлении и 62,81±4,02 г/л через 14 суток наблюдений ($p<0,05$).

Более того, после применения 2-й дозы ИП у больных из опытной группы, отмечалось увеличение активности АЛТ, однако статистически значимых различий не установлено. У пациентов с летальным исходом активность аминотрансфераз значительно увеличивалась после трансфузий ИП реконвалесцентов, однако необходимо отметить, что данная группа пациентов не только находилась в более выраженной гипоксии, но и получала большое количество препаратов.

Концентрация СРБ на фоне применения ИП имела тенденцию к снижению после первой дозы ИП, однако после второй – вновь увеличивалась. Полученные результаты могут быть связаны с трансфузией не только защитных антител IgG, но и провоспалительных цитокинов, входящих в состав ИП реконвалесцентов. При этом в контрольной группе к седьмым суткам отмечались максимальные значения СРБ с последующим снижением данного показателя.

В ходе работы также были проанализированы показатели, характеризующие гемостаз, фибриноген и Д-димер.

Полученные результаты свидетельствовали об увеличении концентрации Д-димера после трансфузии ИП, что может быть обусловлено плазменным Д-димером реконвалесцентов. В тоже время стоит отметить, что к моменту выписки значения данного показателя уменьшались. В группе контроля также

определялись высокие значения Д-димера на момент госпитализации, увеличиваясь к седьмым и четырнадцатым суткам наблюдения соответственно.

В группе пациентов с летальным исходом значение Д-димера при поступлении в среднем составило 35726,38±3957,35, что подчеркивало важность степени гиперкоагуляции в танатогенезе и прогнозе летальности.

При оценке концентрации фибриногена в крови у больных, получавших ИП, после первой дозы отмечалось снижение данного показателя, однако после второй дозы уровень фибриногена снова увеличивался. В контрольной группе максимальные значения данного показателя крови определялись на седьмые сутки с последующим статистически значимым снижением.

Наш опыт применения ИП плазмы продемонстрировал, что на фоне трансфузии лишь у 3 пациентов (5,3%) возникли нежелательные явления в виде тошноты, однако в течение 6 часов данные проявления были купированы. В дальнейшем нежелательных явлений не отмечалось.

Одним из потенциальных факторов эффективности ИП является подавление виремии содержащимися антителами. Пик вирусной репликации для большинства вирусных инфекций приходится на первую неделю заболевания. Соответственно, наибольший эффект иммунная плазма реконвалесцентов должна демонстрировать при использовании на начальных этапах заболевания. В проведенном нами исследовании, трансфузия ИП осуществлялась, в среднем, первой дозы на 1-3 сутки, второй на 4-6 сутки госпитализации, что не всегда соответствовало начальному этапу заболевания. Стоит также отметить, что опытная группа относилась к пациентам с тяжелым течением COVID-19.

Применение ИП доноров, выздоровевших от COVID-19, вероятно, обладает наибольшей эффективностью не только в первые дни заболевания, но и у пациентов с легким и среднетяжелым течением, на что указывают и крупные исследования [1,10]. Также в перспективе стоит рассмотреть применение ИП, полученной от доноров, вакцинированных против новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая может представлять собой более безопасный и не менее эффективный компонент терапии по сравнению с ИП реконвалесцентов.

Выводы. В нашем исследовании проведен анализ эффективности применения ИП, полученной от реконвалесцентов, дана характеристика основным клинико-лабораторным показателям у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 тяжелого. В работе продемонстрированы показатели титров антител класса IgG к SARS-CoV-2 у доноров ИП. Проведена оценка цитокинового статуса донорской ИП: определен уровень IL-6 и ФНО-ά. Значение IL-6 составило 1,24±0,56 пг/мл, ФНО-ά 0,49±0,07 пг/мл, что указывает на отсутствие воспалительных изменений в ИП.

Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о сокращении периода репликации SARS-CoV-2, а также относительно низком риске развития нежелательных явлений при использовании ИП реконвалесцентов для лечения пациентов с COVID-19 тяжелой степени тяжести. Однако, трансфузия ИП реконвалесцентов не продемонстрировала выраженного положительного клинико-лабораторного эффекта по сравнению с группой контроля. Уровень летальных исходов в исследуемых группах также был сопоставим.

Литература:

1. *Abolghasemi H., Eshghi P., Cheraghali A.M., et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. Transfus Apher Sci. 2020; 59(5): 102875. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102875.*
2. *Duan K., Liu B., Li C., et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117(17): 9490–6. DOI: 10.1073/pnas.2004168117.*
3. *Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020.07.01.20139857. DOI:10.1101/2020.07.01.20139857.*
4. *Gharbharan A., Jordans C.C.E., Geurtsvan Kessel C., et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2021; 12(1): 3189. DOI: 10.1038/s41467-021-23469-2.*
5. *Hartman W.R., Hess A.S., Connor J.P. Hospitalized COVID-19 patients treated with convalescent plasma in a mid-size city in the Midwest. Transl Med Commun. 2020; 5(1): DOI: 10.1186/S41231-020-00068-9.*
6. *Joyner M.J., Senefeld J.W., Klassen S.A., et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. medRxiv. 2020.08.12.2016935. DOI: 10.1101/2020.08.12.20169359.*
7. *Li L., Zhang W., Hu Y., et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA – J Am Med Assoc. 2020; 324(5): 460–70. DOI: 10.1001/jama.2020.10044.*
8. *Rasheed A.M., Fatak D.F., Hashim A.A., et al. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. Infez Med. 2020; 28(3): 357–66. DOI: 10.1101/2020.06.24.20121905.*

9. *RECOVERY Trial. Press release: RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. http://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19 Accessed May 11, 2021.*
10. *Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. Am J Pathol. 2020; 190(11): 2290–303. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001.*
11. *Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации версия 16 (18.08.2022г.). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf Ссылка активна на 04.09.2022.*
12. *Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Лавренчук Д.В., Плужник К.С., Серый И.Ф., Крюков Е.В. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести у пациентов молодого возраста В книге: Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика. сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием. Под редакцией В.Г. Акимкина. Москва, 2021. С. 119.*
13. *Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Садовников П.С., Андрейчук Ю.В., Чугунов А.А., Котив Б.Н. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к s-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. т. 76. № 4. с. 361-367.*
14. *Островская Е.А., Костин А.И., Буланов А.Ю. Эффективность и безопасность применения плазмы реконвалесцентов у пациентов с COVID-19: систематический обзор. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;2:108–120. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-108-120*
15. *Ромашова Ю.Е., Вильянинов В.Н., Бельгесов Н.В., Калеко С.П. Обследование потенциальных доноров на наличие иммуноглобулинов M и G к новой коронавирусной инфекции. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. № 3 (75). С. 49-54.*

ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С ЛИМФАТИКО-ГИПОПЛАСТИЧЕСКОЙ АНОМАЛИЕЙ КОНСТИТУЦИИ

Лукашевич М.Г., Суразакова Т.Н.
Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Ростов-на-Дону

Резюме. *Дети раннего возраста с тимомегалией имеют морфологические и/или функциональные отклонения со стороны нервной, эндокринной, иммунной систем в сочетании с нарушениями морфогенеза, что определяет особенности течения многих заболеваний и требует особого подхода к ведению данной группы детей. Это особенно важно в период «стрессорных» для детского организма состояний, таких как, например, вакцинация. Использование сопроводительной гипосенсибилизирующей терапии, стабилизаторов клеточных мембран позволяют уменьшить частоту поствакцинальных реакций у детей с тимомегалией.*

Ключевые слова: *дети, лимфатико-гипопластическая аномалия конституции, тимомегалия, вакцинация.*

Одной из важных тенденций современной медицины является развитие такого направления, как предиктивно-превентивная и персонифицированная медицина, которое входит в пятерку самых приоритетных областей развития медицины в 21 веке. В связи с чем в последнее время несколько возрос интерес к таким состояниям детского возраста, как аномалии конституции, которые являются предикторами многих заболеваний. Особый интерес представляет лимфатико-гипопластическая аномалия конституции (ЛГАК), как возможно наименее дискутабельная из всех описанных состояний, что связано с определением маркера для данного состояния.

ЛГАК является полисиндромальным состоянием, в клинической практике наиболее часто имеет место сочетание лимфопролиферативного синдрома с тимомегалией и повышенной инфекционной заболеваемостью. [1, 10, 16]. Однако в настоящее время существует мнение, что лимфоаденопатия и иммунологические изменения проявляются в условиях антигенной нагрузки, а в интерморбидный период не выходят за рамки нормативных значений [11, 20]. Таким образом, наиболее постоянным симптомом ЛГАК является тимомегалия, что позволяет рассматривать увеличение вилочковой железы, как основной клинический маркер данного конституционального типа.

Впервые вилочковая железа была обнаружена в 1614 г., когда F. Plater описал случай внезапной смерти 5 месячного ребенка, при вскрытии которого был обнаружен увеличенный тимус. Первой научной публикацией, в которой содержались сведения об анатомии вилочковой железы, была работа, изданная T. Warton d 1654. В дальнейшем до 19 века работ, посвященных изучению тимуса и связанных с ним состояний организма, практически не было, только 1860 г. A. Friedleben опубликовал результаты исследования, которые явились фундаментом выяснения роли вилочковой железы в организме. Однако изучение функций тимуса долгое время отставало от исследований ее структуры [12].

После серии работ J. Millir в 60-х годах прошлого века было установлено, что тимус является центральным органом иммунной системы, где происходит антигеннезависимый этап дифференцировки Т-лимфоцитов, целью которого является формирование клеточной иммунной реакции в ответ на введение антигена. В последней четверти XX века было обнаружено, что продуцируемые тимусом Т-лимфоциты и нейроны головного мозга экспрессируют один антиген (Thy1- антиген), считавшийся до этого времени специфическим антигеном лимфоцитов [12,9]. Это открытие послужило началом изучения взаимодействия иммунной системы с другими структурами организма, и способствовало формированию понятия о диффузной нейроиммунноэндокринной системе как единой функциональной биологической системе.

Если значение тимуса для организма выяснено, то объяснения биологической сущности тимомегалии на сегодняшний день нет [2]. До настоящего времени нет также единого мнения относительно природы и клинической значимости увеличения вилочковой железы в детском возрасте [19,3]. Неясно, следует ли рассматривать тимомегалию как первичный процесс [7,21], отражающий дефект развития этого органа и проявляющийся иммунодефицитом, или это вторичное проявление нарушений эндокринной регуляции тимуса с первичной гипофункцией коры надпочечников [4]. По морфогистологической характеристике вилочковая железа, независимо от ее величины, имеет абсолютно идентичную структуру, однако состояние здоровья детей, имеющих различные морфометрические параметры тимуса, существенно отличается [18].

У всех детей с тимомегалией имеются морфологические и/или функциональные отклонения со стороны нервной, эндокринной, иммунной систем в сочетании с нарушениями морфогенеза. Дети с ЛГАК (тимомегалией) угрожаемы по развитию синдрома внезапной смерти (СВСМ), имеют склонность к частому возникновению и затяжному течению острых инфекционных заболеваний, у них достоверно чаще выявляются изменения гормонального статуса, врожденные пороки развития, неврологические нарушения.

При этом вопросы увеличения тимуса в детском возрасте как в отечественной, так и в зарубежной литературе практически не обсуждаются, материал представлен на относительно небольших по количеству группах детей и зачастую носит противоречивый характер [12].

Публикаций, посвященных проблеме оценки нормативных морфометрических параметров тимуса у детей крайне мало [6,13, 18]. Отсутствие точных морфологических оценок органометрическим трансформациям тимуса (электронная микроскопия, иммуногистохимия и т.п.) и его специализированным функциям (выявление биомаркеров) [17] привели к ситуации, что ни педиатры, ни эндокринологи, ни неврологи и даже иммунологи не рассматривают проблему ЛГАК (тимомегалии) в рамках своей специальности. Определение размеров тимуса не входит в стандарт обследования практически ни при одной патологии, в том числе у здоровых детей раннего возраста. В итоге дети этой группы не подлежат проведению соответствующих обследований и нарушения в их организме остаются мало изученными и не коррегированными [12].

Так при проведении вакцинации у детей с увеличенным тимусом по результатам исследования одних авторов имеются особенности иммунного ответа, другие утверждают, что дети с тимомегалией при должной подготовке не имеют отличий от здоровых детей. По данным Н.И. Адищевой (1996), Л. Г. Кузьменко (2004) при тимомегалии значительно снижена способность к синтезу противодифтерийных антител, так у 4% привитых детей отсутствую протидифтерийные антитела после трехкратного введения вакцины АКДС [14]. Арзямова В.В. (2007) отмечает, что у 55,7% детей с тимомегалией регистрируются патологические реакции на вакцинацию, при этом 59,2% не вырабатывали защитного титра антител к дифтерийному и 53,2% к коклюшным компонентам вакцин [14].

Однако по данным П.Д. Ваганова (2005) при ретроспективном анализе клинического течения поствакцинального периода у 82 детей с тимомегалией, привитых АКДС вакциной и АДС-М анатоксином, частота общих и местных реакций не выходила за пределы, предусмотренные инструкцией при проведении вакцинации здоровым детям. Так, при тимомегалии 1 степени: частота общих средних и сильных реакций составляла 1,3%, а в 3,9% регистрировались слабые температурные реакции. При этом у всех детей имелся защитный титр антител против дифтерии (0,03 МЕ/мл) и столбняка (0,01 МЕ/мл) [5].

В связи с чем, целью нашей работы было изучение и уточнения клинико-анамнестических показателей у детей раннего возраста с увеличенной вилочковой железой, в том числе клинических особенностей течения поствакцинального периода у детей раннего возраста с тимомегалией при проведении иммунизации вакциной АКДС.

Материалы и методы. В период с 2015 г. по 2018 г. под нашим наблюдением на базе кафедры детских болезней федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации находились 78 детей в возрасте 1-3 лет, у которых при проведении сонометрического исследования в 1 год была обнаружена увеличенная вилоч-

ковая железа: из них 36 девочек и 42 мальчика. Верификация параметров вилочковой железы осуществлялась с помощью ультразвукового сканирования на аппарате PHILLIPS HD 11 XE по стандартной методике, предложенной С.М. Воеводиным (1989). Показатели объема и массы вычислялись по методике, предложенной С.М. Воеводиным (1989) и Л.Г. Кузьменко (1994). Оценка проводилась с помощью шкалы центильного распределения. Состояние тимомегалии диагностировалось при массе органа, превышавшей значение 75-го центиля. В зависимости от степени тимомегалии, выявленной при проведении УЗ-исследования: I степень была обнаружена у 62 детей, II степень у 12 детей, III степень у 4 детей.

В настоящее исследование было включено 46 детей с тимомегалией 1 степени. Вакцинация проводилась в возрасте от 1 года 1 месяца до 2 лет. В зависимости от подготовки к предстоящей вакцинации, дети были разделены на 2 группы. 1 группу составляли 16 детей, из которых 5 не имели прививочного анамнеза (за исключением БЖЦ в периоде новорожденности) и им проводилась первичная вакцинация АКДС), 11 детей вакцинировалась согласно национальному календарю прививок (приказ №1122н от 6.12.2021 г.), и у них имела место ревакцинация АКДС.

Во 2 группу было включено 30 детей, из которых 2 ребенка в дальнейшем выбыло из исследования. В данной группе 9 детей вакцинировались АКДС впервые, у 19 детей проводилась ревакцинация вакциной АКДС. Группы были сопоставимы по возрастным, гендерным характеристикам и наличию фоновых состояний.

При подготовке к предстоящей вакцинации или ревакцинации АКДС у детей второй группы частично использовалась схема, предложенная П.Д. Вагановым, В.Я. Арион с соавт. (2005) [5], которая включала в себя диету с исключением облигатных аллергенов, гипосенсибилизирующую терапию (цетиризин), использование антиоксидантных препаратов (токаферола ацетат, L-карнитин). Цетиризин был назначен в дозе 0,25 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5 дней (2 дня до прививки, в день прививки и 2 дня после проведения вакцинации), витамин Е 2-3 капли раствора 100 мг/мл или 1 капля раствора 300 мг/мл 1 раз в день и L-карнитин в течении 2 недель (7 дней до – и 7 дней после вакцинации) в дозе 10 капель 3 раза в день.

В 1 группе детей проводилась стандартная подготовка (приказ №1122н от 6.12.2021 г.) к вакцинации.

В обоих группах вакцинация проводилась в периоде стойкой ремиссии по фоновым заболеваниям, а также при отсутствии инфекционно-воспалительных заболеваний за предшествующий месяц.

У всех наблюдавшихся детей перед вакцинацией было проведено исследование общего анализа крови и общего анализа мочи. Оценка иммунного статуса в исследуемых группах не представляется целесообразной. Основ-

ные показатели неспецифического иммунитета, включенные в иммунограмму, чрезвычайно вариабельны, и для них большое значение имеет индивидуальная норма [8]. Кроме того, по мнению ряда авторов, значимые изменения в иммунном статусе у детей с тимомегалией возникают на фоне антигенной нагрузки (ОРИ), а в интерморбидный период эти показатели практически не отличаются от показателей у детей с нормальными размерами тимуса [3]. По результатам клинико-лабораторного исследования, проводимого нами в группе детей периода раннего детства с тимомегалией, вопреки традиционно сложившемуся мнению было установлено, что большинство наблюдаемых детей не относились к группе часто болеющих, но при этом у них отмечалось более тяжелое течение инфекционных заболеваний и частые случаи бактериальных осложнений. При проведении иммунологического исследования в данной группе не было выявлено изменений со стороны Т-клеточного звена, при этом снижением уровня количественных и функциональных показателей В- клеточного звена иммунитета позволило объяснить более частые бактериальные осложнения, которые отмечались в изучаемой группе детей. Поэтому важной задачей в период подготовки к вакцинации детей с тимомегалией является исключение возможности ее проведения в продромальный период. В связи с этим, в течение 5 дней всем детям осуществлялась термометрия (определялась аксиллярная температура 3 раза в день) с целью выявления инверсии температурной кривой, что по мнению ряда авторов является признаком продромы острого заболевания.

Включение детей в исследование осуществлялось с письменного информированного согласия родителей (законных представителей), одобренного комитетом по этике РостГМУ.

Проведение вакцинации осуществлялось на базе детских поликлинических учреждений города по месту жительства (детского поликлинического отделения МБУЗ ГБ №1 им. Семашко, МБУЗ Детской городской поликлиника №4, МБУЗ Детской городской поликлиника №5, МБУЗ Детской городской больницы №1, поликлинического отделение №1, МБУЗ Детской городской поликлиника №1, поликлинического отделения ЦРБ Кагальницкого района).

Результаты и обсуждение. Наличие поствакцинальных реакций в обеих группах детей оценивалось на 1, 3 и 5 сутки после проведения вакцинации. Проводился объективный осмотр и термометрия (определялась аксиллярная температура). Среднетяжелые и тяжелые реакции выявлены не были. Местные реакции в виде покраснения, умеренной отечности отмечались в 1 группе у 31,25%, во 2 группе этот показатель быль в 1,5 раза ниже. У 5 детей (17,8%), получавших гипосенсибилизирующую терапию, имело место повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В 1 группе общие реакции в виде повышения температуры отмечались у 25% детей, из них у 1 ребенка была умеренная фебрильная температура (38,5ºС). У 3 детей в 1 и во 2 группе отмечались как местные, так и общие легкие поствакцинальные реакции (18,7% – 1 группа, 10,7% – 2 группа).

Выводы. Наличие у детей с тимомегалией иммунологических особенностей, определяющих развитие более тяжелых форм острых инфекций, частые осложнения, склонность к генерализованному, фульминантному течению инфекционных заболеваний с высоким риском неблагоприятных исходов [15], а также особенностей гормонального статуса, которые являются основой нарушения адаптационных возможностей при стрессовых ситуациях, требующих мобилизации гормональных механизмов [5], специфики неврологических реакций указывают на необходимость диспансерного наблюдения за детьми со стойко увеличенной вилочковой железой и требует особого подхода к ведению данной группы детей. Это особенно важно в период «стрессорных» для детского организма состояний, таких как интеркуррентные инфекции, оперативные вмешательства, начало посещения детских дошкольных учреждений, в том числе и вакцинация.

Все это объясняет необходимость подготовки детей с увеличенной вилочковой железой к проведению профилактических прививок. Использование сопроводительной гипосенсибилизирующей терапии, стабилизаторов клеточных мембран, что позволяет уменьшить частоту поствакцинальных реакций у детей с тимомегалией.

Несмотря на полученные нами результаты, небольшой объем выборки при проведении исследования, отсутствие детей со 2-3 степенью тимомегалии не позволяет сделать однозначные выводы, что, с учетом значимых различий в оценке продукции специфических антител при иммунизации, безусловно требует дальнейшего изучения вопроса и разработки новых эффективных методик подготовки детей с увеличенным тимусом к проведению профилактических прививок.

Литература:

1. *Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Ваганов П.Д. , Митин А.Н. Особенности Т-лимфопоэза у детей с тимомегалией // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 2017. С. 512-513.*
2. *Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Ваганов П.Д. и др. Новый подход к исследованию тимопоэза при тимомегалии у детей // Иммунология. 2014. № 4. С. 204-208.*
3. *Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Арион В.Я. Клинико-иммунологическая характеристика детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и их коррекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 46 (3). С. 59-60.*
4. *Ваганов П.Д., Мартынова М.И., Михеева И.Г. Гормональные нарушения у детей с синдромом увеличенной вилочковой железы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. № 45 (4). С. 32.*

5.Ваганов П.Д., Арион В. Я., Михеева И.Г. и др. Профилактическая и оздоровительная тактика ведения детей с синдромом тимомегалии // Педиатрия. 2005. № 6. С. 111-113.

6.Вербицкая А.И. Солохин Ю.А. Назаров, Н.Ф. Особенности эхографии вилочковой железы у детей в различные возрастные периоды // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 34-39.

7. Заратьянц О.В., Серов В.В., Кузьменко Л. Г. Новые данные о тимомегалии и синдроме иммунного дефицита // Архив патологии. 1990. № 52 (6). С. 33-39.

8. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы / Руководство для врачей. М. 2016. стр 57.

9. Кветной И.М., Ярилин А.А., Полякова В О. и др. Нейроиммуноэндокринология тимуса / Санкт-Петербург: ГЭОТАР, 2005. 157 с.

10. Козарезова Т.И., Кувшинников В.А., Василевский И.В., Климкович Н.Н. Синдром лимфоаденопатия у детей / Минск, 2006. 102 с.

11. Кузьменко Л.Г. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах // Педиатрия. 2005. № 5. С. 76-84.

12. Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии // Педиатрия. 2012. № 3(91). С. 37-43.

13. Кулагина Н.Н. Вилочковая железа у детей раннего возраста в норме и при патологических состояниях по данным ультразвукового исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Кулагина. – Москва, 2007. – 22 с.

14. Кузьменко Л.Г., Арзямова В.В. Недостаточность продукции противодифтерийных антител у детей с тимомегалией при иммунизации вакциной АКДС // Детские инфекции. 2004. № 2. С. 24-26.

15. Ластовка И.Н., Матвеев В.А., Богданович М.Г., Ластовка И.Н Особенности течения острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией // Охрана материнства и детства. 2010. № 2. С. 20-24.

16. Ровда Ю.И., Силантьева И.В. Проблема лимфатизма в педиатрии // Мать и дитя в Кузбассе. 2011. № 1 (44). С. 3-9.

17. Ровда Ю.И., Ведерников А.В., Силантьев И.В. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть II) // Мать и дитя в Кузбассе. 2021. № 1 (84). С. 4-24.

18. Силантьев И.В., Ровда Ю.И., Бадьина О.С., Хасанова И.Г. Сонометрические параметры вилочковой железы у здоровых и больных детей первых двух лет жизни // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 27(1). С. 103-106.

19. *Н.А. , Арион В.Я. , Пушко Л.В. и др.Т- и В-компоненты иммунной системы при острых бронхолегочных заболеваниях у детей с тимомегалией и без нее // Педиатрия. 1991. № 60. С. 39-42.*
20. *Федорова М. Ю. Диагностика и прогноз формирования клинических вариантов лимфатизма у детей раннего возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук /. Иваново, 2000. 23 с.*
21. *Higuchi. T., Bartel F.O., Masuya M. et al. Thymomegaly, microsplenia, and defective homeostatic proliferation of peripheral lymphocytes in p51-Ets isoform-specific null mice // Mol. Cell. Biol. 2007. Vol. 27, N 9. P. 3353-3366.*

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ГРИППА A(H1N1), A(H3N2) И ГРИППА B

Львов Н.И., Мальцев О.В., Шарабханов В.В., Миклуш П.И.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Цель. *Оценить клиническую эффективность противогриппозных препаратов (осельтамивир или ремантадин) в терапии гриппа A (H1N1), A (H3N2) и B средней степени тяжести по сравнению с базисной патогенетической терапией без применения противовирусной терапии.*

Материалы и методы. *В исследование были ретроспективно включены данные 926 историй болезни пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп A (H1N1)» (301 история), «грипп A (H3N2)» (300 историй) или «грипп B» (325 историй) средней степени тяжести. Контрольные группы (пациенты получавшие базисную терапию) составили 143 истории пациентов с гриппом A (H1N1), 180 пациентов с гриппом A (H3N2) и 203 пациента с гриппом B, соответственно. Пациенты, получавшие осельтамивир (при гриппе A (H1N1) – 34, при гриппе A (H3N2) – 39, при гриппе B – 35 случаев) или ремантадин (при гриппе A (H1N1) – 124, при гриппе A (H3N2) – 81, при гриппе B – 87 случаев) составили группы сравнения. Терапевтическую эффективность сравниваемых схем терапии оценили по длительности общих инфекционных синдромов (интоксикация, лихорадка), синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также по частоте развития осложненного пневмонией течения гриппа.*

Результаты. *У пациентов, получавших осельтамивир или ремантадин, статистически значимо уменьшились продолжительность общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, а также частота развития пневмоний: при гриппе А (H1N1) – 8,0% и 6,5%, соответственно, против 17,9%; при гриппе А (H3N2) – 0,0% и 3,7%, соответственно, против 11,7% (p<0,05). При гриппе В применение осельтамивира или ремантадна статистически значимо по сравнению с контрольной группой уменьшило только частоту развития пневмоний (2,9% и 3,5%, соответственно, против 11,3% (p<0,05)).*

Заключение. *Показана терапевтическая эффективность ремантадина при гриппе А (H1N1), А (H3N2), которая была сопоставима с клинической эффективностью осельтамивира. При гриппе В применение осельтамивира и ремантадина достоверно не уменьшало продолжительность синдромов периода разгара болезни, но уменьшило частоту развития пневмоний. Данные исследования позволяют рассматривать ремантадин в качестве препарата резерва для лечения пациентов с гриппом А при отсутствии противопоказаний, особенно у преморбидно здоровых лиц молодого возраста.*

Ключевые слова: *грипп, терапия гриппа, противогриппозные препараты, осельтамивир, ремантадин.*

Введение. Грипп – острое инфекционное заболевание, вызываемое у человека вирусами гриппа типа А, В или С, которые поражают эпителий дыхательных путей и легких, а также эндотелий сосудов. Клиническая картина заболевания характеризуется острым началом, выраженными проявлениями синдрома обшей инфекционной интоксикации, острой фебрильной лихорадкой постоянного типа и синдромами поражения респираторного тракта [9]. Наиболее частым осложнением гриппа является поражение легких, причем в зависимости от патогенеза поражение может иметь специфический вирусный (первичное гриппозное геморрагическое поражение легких), вторичный бактериальный (вторичная бактериальная пневмония) или сочетанный характер [3, 6].

Не смотря на успехи в областях специфической профилактики грипп остается неуправляемой инфекцией, что определяет медико-социальное значение этого заболевания [1]. Низкая эпидемиологическая и клиническая эффективность вакцинопрофилактики гриппа с одной стороны обусловлена одномоментной циркуляцией четырех актуальных эпидемических штаммов вирусов гриппа А (H1N1, H3N2) и В (Виктория, Ямагата), с другой стороны – относительно низким охватом населения специфической профилактикой заболевания, а также несоответствием вакцинальных штаммов ежегодно изменяющимся новым циркулирующим штаммам, пришедших в популяцию [2]. По этим причинам доля гриппа в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) остается существенной, а количество летальных исходов, прямо или кос-

венно связанных с гриппом, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире составляет 450 000 – 750 000 ежегодно [4, 8].

С достижениями в области молекулярной биологии появилось много работ, посвященных выявлению мутаций вирусов гриппа, которые обуславливают резистентность к противовирусным химиотерапевтическим средствам [1, 10]. В связи с этим некоторые препараты (в частности, ремантадин) исключены из клинических рекомендаций и стандартов по терапии гриппа и активизирован поиск новых химиотерапевтических соединений, который привел к расширению спектра назначаемых для терапии гриппа препаратов [1].

Вместе с тем отсутствие современных клинических исследований терапевтической эффективности ремантадина в терапии гриппа, а также данных по подавлению амантадинами цитопатического действия вирусов гриппа в культуре клеток (например, MDCK) и куриных эмбрионах определяет неоднозначность решения исключить ингибиторы М2-ионного канала только на основании обнаружения мутаций резистентности в гене, кодирующего синтез М2-белка. Препарат ремантадин для терапии гриппа рекомендован в некоторых ведомственных указаниях, клинических и методических рекомендациях [3. 5]. Это позволило накопить опыт его применения в терапии не только гриппа, как единого заболевания, но и гриппа, вызванного отдельными типами (А и В) и серотипами гриппа А (H1N1 и H3N2).

Цель. Ретроспективно оценить клиническую эффективность противогриппозных препаратов (ремантадин или осельтамивир) в терапии гриппа, вызванного разными типами (серотипами) вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены истории болезни, результаты молекулярно-биологических, вирусологических (вирусовыделение) и серологических (ИФА и/или РТГА) исследований пациентов с гриппом, поступивших на стационарное лечение и начавших терапию гриппа в первые 48 часов от начала заболевания. Все пациенты были лицами молодого возраста (18-40 лет) без сопутствующих и фоновых заболеваний.

Этиологическая верификация диагноза грипп была выполнена на базе НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева МЗ РФ и НИИЭМ имени Л. Пастера Роспотребнадзора РФ. Использовали методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или вирусовыделения (на культурах клеток MDCK или куриных эмбрионах). Материалами исследования были соскобы со слизистой оболочки носа, задней стенки глотки, мокрота (при наличии). Для серологических исследований (ИФА, РТГА) кровь забирали из локтевой вены при поступлении, на 3-й день нормальной температуры тела или перед выпиской (при развитии пневмонии).

Диагноз пневмония верифицирован при выполнении рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

Пациенты с гриппом получали этиотропную терапию одним из противовирусных препаратов прямого действия. Осельтамивир назначали внутрь по 75

мг 2 раза в сутки (курс 5 дней), ремантадин 50 мг – внутрь по стандартной схеме (4 дня). Пациенты в группе сравнения получали только базовую (режим, диета, патогенетические средства) терапию без противовирусной терапии.

Длительность общих инфекционных синдромов и респираторных синдромов (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит) оценивали в днях, а выраженность общих инфекционных синдромов – в ºС (для лихорадки) и в баллах (для синдрома общей инфекционной интоксикации).

Математико-статистическая обработка результатов была проведена на персональном компьютере с помощью ППК «Statistica for Windows» (StatSoft, Inc., США). Статистическая значимость различий величин в несвязанных выборках рассчитана параметрическими (по t-критерию Стьюдента) и непараметрическими (по критерию $\chi 2$ Пирсона) методами. Уровень статистической значимости различия результатов считали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В работе проведен ретроспективный анализ эффективности применения в реальной клинической практике противогриппозных препаратов (осельтамивир или ремантадин) в терапии отдельно гриппа А (H1N1), гриппа А (H3N2) и гриппа В, а также оценена их клиническая эффективность в сравнении с базовой терапией гриппа без применения противовирусных средств.

Ретроспективно были отобраны 926 историй болезни пациентов с подтвержденным диагнозом «грипп А (H1N1)», «грипп А (H3N2)» или «грипп В». Все пациенты, истории болезни которых были отобраны для анализа, поступили на стационарное лечение в первые 48 часов от начала болезни с неосложненным на момент начала терапии течением заболевания.

Из 301 пациента с гриппом А (H1N1) базовую терапию получили 143 пациента (контрольная группа), осельтамивир – 34 (группа сравнения 1), ремантадин – 124 (группа сравнения 2). Из 300 пациентов с гриппом А (H3N2) базовую терапию получили 180 пациента (контрольная группа), осельтамивир – 39 (группа сравнения 1), ремантадин – 81 (группа сравнения 2). Из 325 пациентов с гриппом В базовую терапию получили 203 пациента (контрольная группа), осельтамивир – 35 (группа сравнения 1), ремантадин – 87 (группа сравнения 2).

Выраженность интоксикации, а также лихорадочной реакции, во всех группах сравнения на момент назначения терапии (базовой, базовой с осельтамивиром или базовой с ремантадином), а также сроки ее назначения были сопоставимы. Степень тяжести состояния у всех пациентов при поступлении и начале терапии была оценена как «средняя».

Длительность общих инфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также частота развития осложненного пневмонией течения при применении противогриппозных препаратов (осельтамивир или ремантадин) в сравнении с базовой терапией (патогенетическая терапия без применения противогриппозного препарата) при гриппе А (H1N1) представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Длительность (M±SD, дни) основных синдромов гриппа А (H1N1) и частота (%) развития пневмоний при базовой патогенетической терапии (без противогриппозного препарата) и базовой терапии с осельтамивиром или ремантадином

Критерий	Базовая терапия (n=134)	+Осельтамивир (n=34)	+Ремантадин (n=124)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1	2	3			
СОИИ, длит	5,3±3,71	3,7±2,55*	4,4±3,50*	0,047*	0,042*	0,371
T>38,0°C, длит	3,4±2,01	1,9±1,18*#	2,8±1,51*	0,001*	0,009*	0,013#
T>37,0°C, длит	4,9±2,59	3,5±1,99*	4,1±2,01*	0,013*	0,006*	0,173
Острый ринит	7,1±4,69	4,7±3,41*	4,2±2,08*	0,022*	0,001*	0,446
Острый фарингит	4,9±2,81	3,8±2,46	3,8±1,99*	0,156	0,003*	0,949
Острый ларингит	6,3±3,86	-	3,5±0,71*	-	0,029*	-
Острый трахеит	5,4±3,64	2,3±1,58*	3,5±1,91*	0,017*	0,015*	0,098
Острый бронхит	7,9±5,84	4,3±2,73	6,1±4,53	0,151	0,189	0,376
Кашель	7,7±3,15	5,3±3,24*	5,5±4,19*	0,034*	0,001*	0,874
Пневмония, %	17,9%	8,0%	6,5%	0,106	0,009*	0,904

*Примечание: * - статистически значимо (P_{1-2}<0,05; P_{1-3}<0,05),*
#- статистически значимо P_{2-3}<0,05.

Данные в таблице 1 показывают, что применение осельтамивира, а также ремантадина, у больных с гриппом А (H1N1) достоверно сокращало продолжительность проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, лихорадки (фебрильной и общей), синдромов поражения респираторного тракта (кроме острого бронхита) и кашля. Частота развития пневмоний при гриппе А (H1N1) уменьшилась в 2,24 раза при применении осельтамивира (17,9% против 8,0%, p>0,05). Отсутствие достоверного различия по этому главному показателю эффективости, вероятно, связано с малым объемом выборки пациентов, получавших осельтамивир. При применении ремантадина частота осложненного пневмонией течения гриппа А (H1N1) достоверно была ниже в 2,75 раза, чем у пациентов без этиотропной терапии (6,5% против 17,9%, p=0,009).

Длительность общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта, а также частота развития пневмоний в группах больных гриппом А (H1N1), получавших осельтамивир или ремантадин, были сопоставимы и статистически значимо не отличались (P_{2-3}>0,05). В то же время продолжительность фебрильной лихорадки (больше 38°C) у пациентов с гриппом,

получавших осельтамивир, была достоверно короче, чем в группе больных, получавших ремантадин (1,9±1,18 дня против 2,8±1,51 дня, P_{2-3}<0,05), что позволило сократить курс приема НПВС с жаропонижающим действием.

Длительность общих инфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также частота развития осложненного пневмонией течения при применении противогриппозных препаратов (осельтамивир или ремантадин) в сравнении с базовой терапией (патогенетическая терапия без применения противогриппозного препарата) при гриппе А (H3N2) представлена в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, показали, что осельтамивир имеет наибольшую клиническую эффективность при гриппе А (H3N2). Его применение достоверно сократило продолжительность общих инфекционных синдромов (интоксикация, лихорадка), синдромов поражения респираторного тракта (острый ринит, острый ларингит, острый трахеит), а также полностью исключило развитие пневмоний (0,0% против 11,7%, p<0,05). Эти данные позволяют рекомендовать осельтамивир как препарат выбора для терапии гриппа А(H3N2), особенно, с учетом фармакокинетики, у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном [1].

Таблица 2.

Длительность (M±SD, дни) основных синдромов гриппа А(H3N2) и частота (%) развития пневмоний при базовой патогенетической терапии (без противогриппозного препарата) и базовой терапии с осельтамивиром или ремантадином

Критерий	Базовая терапия (n=180)	+Осельтамивир (n=39)	+Ремантадин (n=81)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1	2	3			
СОИИ, длит	4,6±2,65	2,6±2,13*	3,7±2,00*	0,049*	0,012*	0,143
T>38,0°C, длит	3,0±1,76	2,0±0,82	2,1±1,36*	0,029*	0,001*	0,778
T>37,0°C, длит	4,3±2,35	2,9±1,31*	3,6±1,77*	0,017*	0,029*	0,274
Острый ринит	6,6±3,17	3,7±2,16*	5,2±2,83*	0,028*	0,001*	0,212
Острый фарингит	4,6±2,35	4,5±2,38	4,0±2,73	0,947	0,163	0,733
Острый ларингит	4,5±3,13	2,7±1,16*	5,0±4,09	0,035*	0,729	0,366
Острый трахеит	4,2±2,33	2,5±0,71*	3,1±3,14	0,032*	0,135	0,793
Острый бронхит	5,9±3,81	-	4,4±2,53	-	0,145	-
Кашель	7,2±4,27	3,9±1,86*	5,3±2,89*	0,041*	0,001*	0,206
Пневмония, %	11,7%	0,0%*	3,7%*	0,025*	0,039*	0,224

*Примечание: * – статистически значимо по сравнению с базисной терапией без противогриппозного препарата (P_{1-2}<0,05; P_{1-3}<0,05), # – статистически значимо P_{2-3}<0,05*

Применение ремантадина достоверно сократило только длительность общих инфекционных синдромов (интоксикация, лихорадка), ринита и кашля, а также снизило в 3,2 раза развитие пневмоний (3,7% против 11,7%, p<0,05). С учетом фармакокинетики ремантадина, его побочных эффектов и противопоказаний к применению этот препарат можно рекомендовать как препарат резерва в терапии пациентов молодого возраста без фоновых заболеваний и сопутствующей патологии [3, 5, 8].

Длительность общих инфекционных синдромов, синдромов поражения респираторного тракта и кашля, а также частота развития осложненного пневмонией течения при применении осельтамивира или ремантадина в сравнении с базовой терапией (патогенетическая терапия без применения противогриппозного препарата) при гриппе В представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Длительность (M±SD, дни) основных синдромов гриппа В и частота (%) развития пневмоний при базовой патогенетической терапии (без противогриппозного препарата) и базовой терапии с осельтамивиром или ремантадином

Критерий	Базовая терапия (n=203)	+Осельтамивир (n=35)	+Ремантадин (n=87)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1	2	3			
СОИИ, длит	3,2±2,54	3,1±2,45	2,8±2,04	0,919	0,219	0,586
T>38,0°C, длит	1,6±1,65	1,9±1,42	2,4±4,69	0,545	0,056	0,675
T>37,0°C, длит	3,2±2,29	3,4±2,30	3,1±1,82	0,726	0,746	0,561
Острый ринит	5,0±3,09	5,6±3,50	4,4±2,29	0,518	0,156	0,124
Острый фарингит	5,0±2,59	3,8±2,86	4,2±1,92*	0,113	0,039*	0,461
Острый ларингит	2,4±1,98	1,5±0,71	2,4±3,13	0,553	0,978	0,718
Острый трахеит	2,0±1,30	1,7±0,58	2,3±1,33	0,625	0,535	0,459
Острый бронхит	3,5±3,32	1,3±0,58	2,6±1,91	0,273	0,422	0,278
Кашель	4,8±3,01	5,5±1,86	4,6±2,79	0,426	0,696	0,330
Пневмония, %	11,3%	2,9%	3,5%	0,124	0,031*	0,868

*Примечание: * – статистически значимо по сравнению с базисной терапией без противогриппозного препарата (P1-2<0,05; P1-3<0,05),*
– статистически значимо P2-3<0,05

Представленные в таблице 3 данные показывают, что применение осельтамивира или ремантадина достоверно не сокращало длительность синдромов периода разгара гриппа В, но уменьшало частоту развития пневмоний в 3,9

(2,9% против 11,3%, p>0,05) и в 3,2 раза (3,5% против 11,3%, p<0,05), соответственно. Отсутствие достоверности различий по основным синдромам в группах, вероятно, связано с более легким течением гриппа В, недостаточностью объема выборки пациентов (в группе с осельтамивиром), а также отсутствием мишени действия у вируса гриппа В (применительно к группе с ремантадином) [7]. Снижение частоты развития пневмоний у пациентов с гриппом В, получавших ремантадин, может быть объяснено другими механизмами.

Заключение. Проведенное ретроспективное исследование показало терапевтическую клиническую эффективность ремантадина при гриппе А (H1N1) и А (H3N2), которая была сопоставима с клинической эффективностью осельтамивира. При гриппе В применение осельтамивира и ремантадина достоверно не влияло на продолжительность синдромов периода разгара болезни, но уменьшило частоту развития пневмоний. Данные исследования позволяют рассматривать ремантадин в качестве препарата резерва для лечения пациентов с гриппом А при отсутствии противопоказаний, особенно у преморбидно здоровых лиц молодого возраста. Кроме того, решение о включении или исключении из стандартов терапии гриппа каждого конкретного терапевтического средства должно основываться не только на данных мониторинга молекулярно-генетического анализа, но и результатах вирусологических, экспериментальных биологических и ретроспективных клинических исследований.

Литература:

1. *Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. – Краснодар, 2018. – 90 с.*
2. *Гришин И.С. Современные особенности течения, рациональная вакцинопрофилактика и терапия гриппа А у военнослужащих / Дисс. канд. мед. наук. – СПб: ВМедА, 2015. – 135 с.*
3. *Диагностика, лечение и профилактика острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации. Методические рекомендации. – М., 2018. –95 с.*
4. *Еженедельный бюллетень по гриппу / ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» МЗ РФ. – Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/ – (дата обращения 15.09.2022).*
5. *Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Мальцев О.В. Грипп и острые респираторные заболевания: диагностика и выбор этиотропной терапии/Воен.-мед. журнал. – 2016. Т. 337. № 2. – С. 3.*
6. *Жданов К.В., Карпов А.В., Львов Н.И. и др. Клинический случай тяжелой формы гриппа А (H1N1) // Журнал инфектологии. – 2010, Т. 2, № 3. – С. 28-32.*

7. Мальцев О.В. Клинико-иммунологическая характеристика гриппа В у лиц молодого возраста/ Автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб.: ВМедА, 2013. – 19 с.
8. Передельский Е.В. Лечение тяжелых форм острых респираторных вирусных инфекций у лиц молодого возраста / Автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб.: ВМедА, 2015. – 19 с.
9. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2 / Под ред. акад. РАМН проф. Ю.В. Лобзина и проф. К.В. Жданова. – 4-е изд., доп. и перераб. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – С. 19-63.
10. Сабитов А.У., Ковтун О.П., Бацкалевич Н.А. и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата риамиловир в этиотропной терапии гриппа // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. № 5-6. – С. 58-71.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ОСЛОЖНЕНИЯ И ИСХОДЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Ляшенко Ю.И.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. *Ретроспективно проанализирована медицинская документация 1465 больных вирусным гепатитом с фекально-оральным механизмом передачи инфекции, том числе – 15 человек с летальным исходом из числа военнослужащих ограниченного контингента советстких войск в Афганистане (1983-1985 г.). Результаты клинических исследований у умерших сопоставлены с материалами аутопсий тканей их тел. Выяснено, что вирусный гепатит у людей с неотягченным статусом протекает преимущественно в легкой форме. У людей с трофологической недостаточностью увеличивается удельный вес среднетяжелой и тяжелой форм болезни. У пациентов с дефицитом массы тела, превышающим 10,0 кг, наряду с отмеченным, сравнительно часто развиваются фульминантное течение и летальный исход.*

Непосредственной причиной смерти являются: инфекционно-токсическая энцефалопатия, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, массивное пищеводно-желудочное, иногда – кишечное и носовое кровотечение,

отек-набухание головного мозга, обширный геморрагический синдром, миокардиодистрофия, серозный интерстициальный миокардит, как правило, двухсторонняя очаговая (сливная) пневмония и существенное дистрофическо-некротическое повреждение печени.

Ключевые слова: *вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи инфекции, гипотрофия организма, острая печеночная недостаточность, иммунодефицитное состояние.*

Цель исследования. Выявить клинические и морфологические особенности вирусного гепатита с фекально-оральным механизмом передачи инфекции у молодых людей с различным состоянием питания организма.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы выписки из историй болезни 1465 пациентов, копии протоколов патологоанатомических вскрытий и гистологического исследования тканей внутренних органов 15-ти умерших, страдавших вирусным гепатитом с фекально-оральным механизмом передачи инфекции из числа военнослужащих ограниченного контингента советских войск в Афганистане (1983-1985 г.г.). Заболевание в 95,0% случаев обуславливалось вирусами гепатита А [11]*.

Результаты и обсуждение. Вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи инфекции (гепатиты А и Е) поражают, как правило, молодых людей. Особенно высокая заболеваемость ими возникает в периоды войн и стихийных бедствий. Обусловленные этими болезнями санитарные потери в период войны в Афганистане (1979-1989 г.г.) достигали 78% от всех видов поражений [1, 5, 11]. Существенное повышение заболеваемости гепатитами с фекально–оральным механизмом передачи инфекции наблюдали и во время локальных военных конфликтов [4].

*Автор выражает искреннюю признательность военным инфекционистам Г.А. Ходжаеву, Е.Н. Кубенскому, А.А. Панченко, Ф.А. Хасанянову, Р.Р. Ахмедову, М.Х. Эшкобилову за совместную работу по оказанию медицинской помощи инфекционным больным, а также специалистам 343-й патологоанатомической лаборатории МО СССР М.В. Гамкрелидзе и А.В. Юдину – за их труд по аутопсии тел ушедших из жизни пациентов, материалы которых использованы при подготовке настоящей статьи.

Вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи инфекции имеют преимущественно легкое и благоприятное течение [3, 6, 7]. Несмотря на это они часто дают большие трудопотери, наносят большой вред экономике страны, боеготовности и боеспособности войск [1, 5, 11]. Наряду с отмеченным, они могут иметь тяжелое и осложненное острой печеночной недостаточностью течение [10, 13, 14]. По некоторым данным, этому могут способствовать различные болезни [9]. Также неблагоприятное влияние на течение инфекционного процесса оказывает и упадок питания организма [2, 8, 12], однако этот вопрос при

вирусных гепатитах с фекально-оральным механизмом передачи инфекции исследован крайне недостаточно. Вышеотмеченные обстоятельства послужили нам поводом для выяснения клинических и морфологических особенностей вирусного гепатита с фекально-оральным механизмом передачи инфекции у молодых людей с различным состоянием питания организма. С этой целью ретроспективно проанализировали выписки из историй болезни 1465 пациентов, а также копии протоколов патологоанатомических вскрытий и гистологического исследования тканей внутренних органов 15-ти умерших, страдавших вирусным гепатитом с фекально-оральным механизмом передачи инфекции из числа военнослужащих ограниченного контингента советских войск в Афганистане (1983-1985 гг.). Согласно результатам специально проводившихся исследований, заболевание в 95,0% случаев обуславливалось вирусами гепатита А [11].

В таблице 1 представлены сведения о частоте различных клинических форм вирусного гепатита у людей с различным Состоянием питания организма.

Таблица 1.

Структура клинических форм вирусного гепатита (%, абс. числа)

Группы больных и их количество	Клинические формы болезни			
	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая	
			Всего	В т.ч. с фульминантным течением
С неотягощенным статусом (1000 чел.), % (n)	89,1 (891)	9,3 (93)	1,6 (16)	-
С дефицитом массы тела 10 кг (237 чел.), % (n)	69,6 (165)	24,9 (59)	5,5 (13)	-
С дефицитом массы тела 11-23 кг (128 чел.), % (n)	37,5 (48)	32 (41)	30,5 (39)	21 (27)

Как следует из материалов табл.1, практически у 90,0% обследованных с неотягощенным преморбидным статусом наблюдали легкую форму болезни, в 10 раз реже – среднетяжелую и только у 1,6% – тяжелую.

У больных с дефицитом массы тела, находившимся в диапазоне 6,0-10,0 кг, несколько реже регистрировали легкую и значительно чаще – среднетяжелую и тяжелую (соответственно, в 2,7 и 3,4 раза) формы болезни, по сравнению с пациентами предыдущей группы.

Еще более значительные различия этих показателей выявили у страдавших гипотрофией, равнявшейся 11,0-23,0 кг. Легкую форму гепатита у них диагностировали почти в 2,5 реже, чем в первой и почти в 2,0 раза чаще, чем во второй, среднетяжелую, соответственно, почти в 3,5 и в 1,3 раза, а тяжелую - в 19,0 и 5,5 раза чаще по сравнению с пациентами, не имевшими отягощенного статуса и с умеренным дефицитом массы тела. Практически у 2/3 больных тяжелой формой гепатита у обследованных со значительной трофологической недостаточностью регистрировано фульминантное течение болезни с явлениями острый печеночной недостаточности.

Преджелтушный период гепатита в различных группах обследованных имел сходные клинические проявления и течение. Чаще всего он протекал по астеновегетативному, сравнительно редко – по гриппоподобному, диспептическому и смешанному вариантам. Состояние всех пациентов в начальный период было удовлетворительным. Как правило их беспокоили различной выраженности общая слабость, тяжесть в голове, плохой аппетит, отвращение к курению. Наряду с этим регистрировали тенденцию к брадикардии (пульс соответствовал 48-56 ударов/мин), у 1/3 части – умеренное увеличение печени (край выступал на вдохе на 0,5-1,5 см ниже края реберной дуги, первый размер по Курлову соответствовал 9,5-11,0 см), а также ее чувствительность или умеренную болезненность, потемнение мочи и обесцвечивание кала. Пациенты с гриппоподобным вариантом начального периода также отмечали першение в горле и кратковременное (до 37,8-39^{0}С) повышение температуры тела. У 1/3 регистрировали склонность к лейкопении (4,0-4,5х10^9/л), тенденцию к нейтропении (48-56% нейтрофилов) и лимфоцитозу (46-52%).

Биохимические показатели крови характеризовались сравнительно умеренной гипербилирубинемией (58,0-107,3 мкмоль/л), которая на 1/2-2/3 части была обусловлена прямой фракцией пигмента, гипераланинотрансаминаземией (267,0-646,0 ммоль/л) и незначительным снижением протромбинового индекса (до 90,0-80,0%). Продолжительность преджелтушного периода у пациентов с неотягощенным статусом и с умеренным дефицитом (5-10 кг) массы тела соответствовала 4-8 сут., а у страдавших выраженный гипотрофией организма 3-6 сут.

Желтушный период при легкой форме болезни характеризовался уменьшением интоксикации и некоторым увеличением выраженности нарушений пигментного обмена (желтушности покровов и содержания в крови билирубина) и цитолитического синдрома.

Пигментный криз наступал при легкой форме болезни на 4-6е, интоксикация исчезала – на 8-15е, а нормализация биохимических показателей на 22-30е сутки.

Желтушный период у больных среднетяжелой формой гепатита сопровождался сохранением прежней выраженности интоксикации, а у 2/3

части тяжелой – ее увеличением. В обоих подгруппах пациентов отмечали более значительное нарушение пигментного обмена и повышение показателя цитолиза.

Пигментный криз у больных среднетяжелой формой гепатита наступал на 9-18е, интоксикация исчезала – на 14-27е, а нарушение биохимических показателей на – 26-45е сутки. Эти показатели при тяжелой форме болезни находились в диапазоне, соответственно, 14-27е, 23-33 и 41-58 сутки.

Определенные особенности патологического процесса выявлены у людей с гипотрофией организма. Основными из них, как показано выше, были многократно больший удельный вес среднетяжелой и тяжелой форм болезни, по сравнению с больными с неотягощенным статусом, а также весьма частое фульминантное течение его у пациентов с резко выраженной трофологической недостаточностью. Заболевание у них имела те же клинические проявления, что и у пациентов с неотягощенным статусом. Отмечена тенденция к некоторому укорочению преджелтушного периода в подгруппе обследованных с фульминантным течением болезни (почти у половины 3-4 сут., у остальных – 5-6 сут.).

Первыми проявлениями острой печеночной недостаточности были усиление или нарастание слабости, нарушения сна (сонливость или бессонница), боли в правом подреберье, головокружение, нарушение ориентации во времени и в пространстве, возбуждение или заторможенность, изменения почерка и потеря способности выполнять простые арифметические действия, которые сохранялись от половины до 2х суток. Кроме отмеченного, у несколько больше, чем у 1/3 были тошнота или тошнота со рвотой. Прекоматозное состояние продолжалось больше, чем у половины больных одни сутки, почти у 1/4 – меньше одних и у 1/7 – 1,5 суток. Развитие коматозного состояния сопровождалось присоединением острой сердечно- сосудистой и дыхательной недостаточности, у 1/3 – пищеводно-желудочного и у отдельных пациентов – кишечного кровотечения. Практически у всех обследованных регистрировали изменения клинических показателей периферической крови (лейкоцитоз (12,2-19,6х10^9/л), нейтрофилез (67,0-84,0%)), у большинства – биохимических – значительное увеличение билирубинемии (205-435 мкмоль/л), в основном – за счет прямой фракции вещества, различные изменения содержания в крови аланиновой трансаминазы (у 1/3 части – двух – трехкратное снижение, у 1/3 – повышение).

Коматозное состояние у умерших пациентов сохранялось от 0,5 до 1,0 (у 3-х чел. – 0,5 и у 11-ти – около 1 суток). Общая продолжительность острой печеночной недостаточности составляла 1-3 сут. (1 сут. – 1, 1,5 сут. – 4, 2 сут. – 6 и 3 сут. – 3 чел.). Основной причиной смерти больных были прогрессировавшие не поддававшиеся медикаментозный коррекции острая сердечно–сосудистая и дыхательная недостаточность, которая у половины ушедших

из жизни в этот период болезни пациентов осложнилась резко–выраженным геморрагическим синдромом, клинически проявившимся массивным пищеводно–желудочным кровотечением.

Аутопсия тел умерших выявила почти у всех умерших двухстороннюю, а у одного – одностороннюю очаговую, преимущественно сливного характера пневмонию с отеком легких, миокардиодистрофию, геморрагический синдром с множественными кровоизлияниями в слизистую желудочно–кишечного и почти у половины – респираторного тракта, под эпикард, эндокард, в плевру и околопочечную клетчатку, у 1/2-1/3 – также расширение и повреждение вен нижней трети пищевода, желудка с признаками массивных, пищеводно-желудочно-кишечного кровотечений, у 1/4 части – серозный миокардит, почти у всех – значительное уменьшение размеров и массы печени (до 700,0-1200,0 г), нарушение ее балочной структуры, сочетание дистрофических и некротических изменений гепатоцитов (в большинстве случаев – резко выраженный, часто тотальный некроз печеночных долек с диффузной лимфоцитарно–нейтрофильной их инфильтрацией), расширение и гистиоцитарно-лимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов, токсическую дистрофию и слущивание некротизированного эпителия извитых канальцев почек, а также – редукцию лимфоидных фолликулов селезенки и уменьшение вилочковой железы (М – 6-9,5 грамма).

Один из пациентов с фульминантным течением гепатита умер на 19 день болезни. Заболевание характеризовалась коротким преджелтушным периодом (4 суток) по диспептическому варианту, развитием в 1й день разгара болезни прекоматозного состояния, сравнительно быстро купированного мероприятиями интенсивной терапии, стабильно удовлетворительным состоянием в последующие 7 сут. и внезапным присоединением на 16-й день болезни гектической лихорадки, пневмонии и быстро прогрессировавших сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности на фоне которых наступил летальный исход. Совокупность клинических, клинико-лабораторных и посмертно-полученных морфологических сведений свидетельствовали, что пациент страдал «агрессивным» вирусным гепатитом (отек печени, некротически-дистрофические повреждения гепатоцитов, расширение и густая гистиоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов), осложненным обширным геморрагическим синдромом, в том числе – с расширением и аррозивным поражением вен пищевода, бактериальным сепсисом с множеством очагов инфекции (двухсторонняя сливная, нижнедолевая пневмония).

Выводы. Представленные материалы свидетельствуют, что вирусный гепатит с фекально-оральным механизмом передачи инфекции у военнослужащих (в 95,0% случаев – гепатит А) протекает преимущественно в легкой, меньше, чем у 1/10 части – в среднетяжелой и крайне редко (в 1,6%) – в тяжелых формах.

У пациентов с трофологической недостаточностью организма весьма высокий удельный вес занимает среднетяжелая и тяжелая формы болезни, по сравнению с больными с неотягощенным статусом организма. Это закономерность выражена в наибольшей мере у молодых людей с дефицитом массы тела, превышающем 10 кг, по сравнению с расчетными показателями (в наших наблюдениях соответствовавшим 11,5-23,0 кг). Наряду с отмеченным, у них достаточно часто отмечается фульминантное течение и летальный исход инфекционного процесса. Острая печеночная недостаточность развивается, в отличие от вирусных гепатитов В и С, в весьма ранний срок болезни – в течение первых 0,5-ти-2-х суток желтушного периода при сравнительно мало выраженных нарушениях пигментного обмена и цитолитического синдрома, сопровождается быстро прогрессирующими симптомами инфекционно-токсической энцефалопатии (продолжительность прекоматозного состояния составляет 0,5-1,5, а коматозного – 0,5-1,0 сут.). Летальный исход болезни в подобных случаях наступает через 1,5-3,0 суток с момента появления первых симптомов острой печеночной недостаточности.

Непосредственной причиной летального исхода являются быстро прогрессирующие явления инфекционно-токсической энцефалопатии, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, в половине случаев – массивное пищеводно-желудочное, иногда – кишечное и носовое кровотечение, а по результатам аутопсии – также отек-набухание головного мозга, обширный геморрагический синдром, миокардиодистрофия, в 1/3 – начинающиеся серозный интерстициальный миокардит, как правило, двухсторонняя очаговая (сливная) пневмония, существенное повреждение печени (уменьшение ее массы, нарушение балочной структуры ткани, дистрофически-некротические изменения гепатоцитов, расширение и гистиоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов), токсическо-некротическое поражение эпителия извитых канальцев почек, а также резко выраженные признаки иммунодефицита (редукция лимфоидных фолликулов селезенки и многократное уменьшение веса вилочковой железы по сравнению со здоровыми людьми молодого возраста).

Имеются основания считать, что неблагоприятное и крайне неблагоприятное течение вирусного гепатита у молодых людей связано в основном с недостаточностью иммунной системы.

Дополнительным подтверждением этого положения является случай летального исхода гепатита, сопровождавшегося острой печеночной недостаточностью, сравнительно быстро купированной терапевтическими мероприятиями, обеспечившими в течение достаточного времени стабильно удовлетворительное состояние, и последующей его смерти в результате внезапно развившегося «молниеносно» текущего бактериального сепсиса с множеством вторичных очагов инфекции, сопровождавшегося инфекционного-токсическим шоком.

Литература:

1. *Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. В. М. Волжанин. Опыт оказания медицинской помощи инфекционным больным ограниченного контингента советских войск в Афганистане: труды Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. СПб. 1993. 233 с.*
2. *Дунаевский О.А., Постовит В.А. Особенности инфекционных болезней улиц пожилого и старческого возраста. М.: Медицина. 1982. 267 с.*
3. *Жданов К.В., Гусев Д.А., Козлов К.В., и др. Гепатит А (ГА). Руководство по инфекционным болезням. Санкт-Петербург: Фолиант. 2011. 146-157.*
4. *Жданов К.В., Козлов К.В., Шишкин М.К., Ляшенко Ю.И., и др. Организация медицинской помощи военнослужащим с вирусным гепатитом современных вооруженных конфликтах. Военно-медицинский журнал. 2016; 12: 28-35.*
5. *Ивашкин В.Т. Опыт организации медицинской помощи больным 40-й армии в Афганистане. Военно-медицинский журнал. 1992; 11: 12-18.*
6. *Кошиль О.И., Волжанин В.М., Шепелев М.М. Вирусные гепатиты. Опыт оказания медицинской помощи инфекционным больным ограниченного контингента советских войск в Афганистане. СПб. 1993: 47-50.*
7. *Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Козлов К.В., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. СПб: Фолиант. 2011. 304 с.*
8. *Ляшенко Ю.И. Брюшной тиф с летальным исходом у людей с выраженной трофической недостаточностью организма в экстремальных условиях. Журнал инфектологии. 2017; 9(4): 76-84.*
9. *Ляшенко Ю.И., Иванов А.И. Микст – инфекции при вирусном гепатите. Л.: Медицина. 1987. 159 с.*
10. *Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. М.: ГЭОТАР медицина. 1999. 423 с.*
11. *Перепёлкин В. С., Корольков В.Ф., Мандрик В.А. Опыт Великой отечественной войны и организация противоэпидемической защиты ограниченного контингента советских войск в республике Афганистан. Военно-медицинский журнал. 1990; 5: 73-78.*
12. *Скримшоу Н.С, Тейлор К.Э., Гордон Дж.Э. Серия монографий ВОЗ. Женева-М.: ВОЗ. 1971. 337 с.*
13. *Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. Л.: Медицина. 1987.*
14. *Шувалова Е.П., Рахманова А.Г. Острая печёночная недостаточность при вирусном гепатите. Л.: Медицина. 1986.*

НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ИЛ-6 И ЕГО РЕЦЕПТОРАМ

Миклуш П.И., Жданов К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Шарабханов В.В., Передельский Е.В., Шишкин М.К., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Плотников К.П., Потехин И.В., Земсков М.Е.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. *У пациентов с COVID-19 в рамках упредительной противовоспалительной терапии используются моноклональные антитела (МКА) - ингибиторы ИЛ-6 (олокизумаб) и ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, левилимаб).*

После введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам у ряда пациентов с новой коронавирусной инфекций через 12-72 часа наблюдают обратимое появление или усиление кислородозависимости, что можно трактовать как нежелательную реакцию на препарат.

Цель исследования. *Описать случаи снижения насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов у пациентов с COVID-19.*

Материал и методы. *В исследование были включены 27 пациентов с COVID-19, проходившие стационарное лечение в 2021 году, у которых было выявлено снижение насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов (олокизумаб, тоцилизумаб или левилимаб). Оценивали результаты клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований.*

Результаты и обсуждение. *представленная нежелательная реакция была выявлена на 2-3й день с момента введения МКА (через 12-72 часа), восстановление показателя оксигенации крови произошло в течение 7 дней у 40,7% пациентов. Сформирована «модель» пациента с характеристиками возраста, пола, наличием сопутствующих заболеваний, применяемой терапии, клинико-лабораторными показателями, данными инструментальных исследований, у которого может возникнуть снижение сатурации на фоне применения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов.*

Выводы. *Мы рекомендуем перед принятием решения о введении МКА с учетом представленной «модели» оценить характеристики пациента, при необходимости – после введения МКА динамически наблюдать пациентов на предмет снижения насыщения крови кислородом.*

Ключевые слова: *COVID-19; SARS-CoV-2; ингибитор ИЛ-6; ингибитор рецепторов ИЛ-6; нежелательные реакции терапии моноклональными антителами; снижение насыщения крови кислородом.*

Цель исследования. Целью настоящего исследования было описание случаев снижения насыщения крови кислородом на фоне введения ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Были проанализированы 27 историй болезни пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), которые проходили стационарное обследование и лечение в 2021 г. в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Пациентам по показаниям вводили ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов (тоцилизумаб, олокизумаб или левилимаб). С момента введения МКА в период 3 дней было выявлено снижение насыщения крови кислородом ниже 95% при исходно нормальной сатурации, или при сатурации ниже 95% снижение на 2% и более от исходной. Диагноз заболевания у всех больных был подтвержден выявлением РНК SARS-CoV-2 в рото-/носоглотке с применением метода амплификации нуклеиновых кислот [10].

Оценивались следующие характеристики (на момент введения МКА): возраст, пол, день болезни, день госпитализации, сопутствующие заболевания, показатели сатурации и температуры тела, проводимая терапия, изменения в легких при выполнении компьютерной томографии груди, изменения при электрокардиографии, показатели клинического анализа крови и мочи, биохимического анализов крови, коагулограммы.

Исследуемые данные были внесены в информационную базу, созданную в программе Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ базы выполняли при помощи программы StatSoft STATISTICA 10 Russian Portable 10 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовских распределений включала медиану и верхние границы 1 и 3 квартилей. Нормальность выборок проверяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллефорса.

Описательная статистика качественных показателей представлена количеством (n) и процентами от общего для группы.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол №252 от 20.07.2021 г.

Результаты. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) протекает в различных клинических формах - от инаппарантной и острой респираторной вирусной инфекции до вирусного (интерстициального) поражения легких и тяжелого острого респираторного синдрома [14].

При манифестном течении SARS-CoV-2 вызывает симптомы острого респираторного заболевания, может прогрессировать в интерстициальную пневмонию с развитием дыхательной недостаточности на фоне острого респираторного дистресс-синдрома с потребностью в респираторной поддержке. В то же время вирус SARS-CoV-2 непосредственно сам не вызывает значимого повреждения тканей, а приводит к развитию гипервоспалительной иммунной активации [1, 9, 13]. В процессе течения COVID-19 в макроорганизме в рамках гипервоспалительной реакции может возникать синдром высвобождения цитокинов, при этом одним из ключевых факторов воспаления является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [1, 4, 7]. ИЛ-6 - основной цитокин, связанный с тяжестью и летальными исходами от инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [4].

Диагностика перехода заболевания в стадию развития синдрома высвобождения цитокинов имеет важное значение для обеспечения своевременного иммуносупрессивного вмешательства [1]. Для терапии гипервоспалительного синдрома применяют ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов [7].

В России в качестве ингибиторов активации цитокинов наиболее широко используют моноклональные антитела (МКА) - ингибиторы ИЛ-6 или его рецепторов: тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб [3, 4, 8, 9].

По данным ВОЗ в настоящее время имеется недостаточное количество данных, касающихся риска возникновения серьезных побочных явлений на фоне применения ингибитора рецептора ИЛ-6 - тоцилизумаба [12].

После введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам у ряда пациентов наблюдается появление или усиление обратимой кислородозависимости, проявляющееся снижением сатурации кислорода крови. В исследовании C. Salvarani и др. отмечалось клиническое ухудшение у 28,3% пациентов, получивших тоцилизумаб в течение 6 дней после рандомизации [6]. В исследовании A.K. Okoh с соавторами показано, что через 24–48 часов после введения тоцилизумаба респираторный статус ухудшился у 61% пациентов, которым в дальнейшем потребовалась респираторная поддержка или ее усиление. В тоже время у 85% данных больных в течение 7 дней показатели SpO_2 пришли в норму [5]. В работе John P Knorr и др. установлено, что у большинства пациентов, которые исходно получали кислород с низким потоком, потребность в кислороде быстро нарастала в течение 24 часов после введения тоцилизумаба. Из четырех пациентов, которые исходно находились на атмосферном воздухе, в течение 24 часов двое были переведены на искусственную вентиляцию легких, один - на неинвазивную вентиляцию легких [2].

Таким образом, при COVID-19 у ряда пациентов имеет место нежелательная реакция в виде снижения насыщения крови кислородом на фоне введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам. Вместе с тем, на данный момент не вызывает сомнения эффективность терапии синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 ингибиторами ИЛ-6 и его рецепторов.

Из 54 пациентов с COVID-19, проходившим обследование и лечение в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии, которым в качестве таргетной антицитокиновой терапии применяли моноклональные антитела, у 27 пациентов (50%) наблюдалось снижение насыщения крови кислородом ниже 95% при исходно нормальной сатурации, или при сатурации ниже 95% снижение на 2% и более от исходной в период 3 дней с момента введения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам (n=27). Представленная нежелательная реакция была выявлена на 2-3й день с момента введения МКА (через 12-72 часа), восстановление оксигенации крови произошло в течение 7 дней (с 4го по 7й день) у 11 пациентов из 27-ми (40,7%), у остальных 16 (59,3%) больных дыхательная недостаточность сохранялась либо нарастала (вероятно, за счет прогрессирования COVID-19).

Исходные характеристики пациентов с новой коронавирусной инфекцией, получавших таргетную антицитокиновую терапию ингибиторами ИЛ-6 или его рецепторов, у которых наблюдалось снижение сатурации, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика пациентов с COVID-19, у которых выявлено снижение сатурации на фоне введения МКА

Характеристики пациентов	Референсные значения	Значения
Исходные характеристики		
Возраст, Me (LQ; UQ), лет	-	57,5 (51; 63)
Мужской пол, n (%)	-	16 (59,3%)
Сопутствующие заболевания		
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	-	10 (37%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	-	20 (74,1%)
Атеросклеротические изменения сосудов, n (%)	-	9 (33,3%)
Нарушения ритма сердца, n (%)	-	3 (11,1%)
Ожирение, n (%)	-	10 (37%)
Бронхиальная астма, n (%)	-	3 (11,1%)
Заболевания печени, n (%)	-	7 (25,9%)
Гипергликемия (СД и нарушение толерантности к глюкозе), n (%)	-	7 (25,9%)
Патология почек и мочевыводящих путей, n (%)	-	3 (11,1%)
Бронхиальная астма, n (%)	-	3 (11,1%)
Патология щитовидной железы, n (%)	-	4 (14,8%)

Хронический бронхит, n (%)	-	1 (3,7%)
ХОБЛ, n (%)	-	2 (7,4%)
Патологические изменения предстательной железы, n (%)	-	2 (7,4%)
Хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12 п.к., ГЭРБ, n (%)	-	10 (37%)
Дискинезия желчевыводящих путей, ЖКБ, хронический холецистит, n (%)	-	2 (7,4%)
Хронический панкреатит, n (%)	-	2 (7,4%)
Хронический геморрой, n (%)	-	3 (11,1%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	-	1 (3,7%)
Подагра, n (%)	-	1 (3,7%)
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, n (%)	-	2 (7,4%)
Показатели течения и терапии заболевания		
День болезни на момент введения МКА, Me (LQ; UQ), день	-	10 (9; 12)
День стационарного лечения на момент введения МКА, Me (LQ; UQ), день	-	5 (3; 7)
Неблагоприятный исход в отделении (перевод в ОРИТ), n (%)	-	9 (33,3%)
Летальный исход (от всех причин), n (%)	-	3 (11,1%)
Суточная доза глюкокортикостероидов (дексаметазон) в день введения МКА, Me (LQ; UQ), мг/сут	-	40 (40; 40)
Суточная доза антикоагулянтов (эноксапарин) в день введения МКА, Me (LQ; UQ), мл	-	0,8 (0,8; 0,8)
Назначения а/б до введения МКА, n (%)	-	11 (40,7%)
SpO2 в день назначения МКА, Me (LQ; UQ), %	-	93 (92; 95)
Температура тела в день назначения МКА, Me (LQ; UQ), ^{0}C	-	38,2 (37,1; 38,6)
Изменения в легких на КТ груди, Me (LQ; UQ), % поражения	-	32 (16; 40)
Изменения на ЭКГ, n (%)		
ГЛЖ, n (%)	-	17 (63%)

Дисметаболические нарушения реполяризации, n (%)	-	23 (85,2%)
Нарушения внутрижелудочковой проводимости, n (%)	-	7 (25,9%)
ЧСС по ЭКГ, Me (LQ; UQ), уд/мин	-	76 (70; 83)
Клинический анализ крови		
Эритроциты, Me (LQ; UQ), $*10^{12}$/л	3,5-5,5	4,57 (4,18; 4,97)
Гемоглобин, Me (LQ; UQ), г/л	120-160	139 (127; 147)
MCH, Me (LQ; UQ), пг	27-34	30,7 (29,4; 32)
MCV, Me (LQ; UQ), фл	80-100	89,4 (85,6; 91,4)
Общее кол-во лейкоцитов, Me (LQ; UQ), $*10^9$/л	4-9	10,1 (6,35; 12,2)
Моноциты, Me (LQ; UQ), %	3-11	6 (3,3; 9,2)
Моноциты абс., Me (LQ; UQ), $*10^9$/л	0,1-0,6	0,492 (0,318; 0,924)
П/я нейтрофилы, Me (LQ; UQ), %	1-6	4 (3; 6)
С/я нейтрофилы %, Me (LQ; UQ), %	47-72	79,3 (69,9; 86)
С/я нейтрофилы абс., Me (LQ; UQ), $*10^9$/л	2-6	7,732 (4,984; 11,102)
Лимфоциты, Me (LQ; UQ), %	19-37	10,95 (8,5; 16,5)
Лимфоциты абс., Me (LQ; UQ), $*10^9$/л	1,2-3	0,978 (0,685; 1,587)
Тромбоциты, Me (LQ; UQ), $*10^9$/л	150-400	189 (140; 227)
СОЭ, Me (LQ; UQ), мм/ч	Жен. 0-15 Муж. 0-10	33 (19; 45)
Биохимический анализ крови		
Прокальцитонин, Me (LQ; UQ), нг/мл	Меньше 0,5	0,118 (0,068; 0,137)
С-реактивный белок, Me (LQ; UQ), мг/л	0-5	61,4 (28,82; 97,9)
Глюкоза (венозная кровь), Me (LQ; UQ), ммоль/л	4,1-6,1	7,61 (6,35; 8,95)
Мочевина, Me (LQ; UQ), ммоль/л	3,11-7,84	6,89 (5,5; 8,66)
Креатинин, Me (LQ; UQ), мкмоль/л	74-110	84,9 (73,9; 94,1)
Общий белок, Me (LQ; UQ), г/л	66-83	61,6 (61,1; 70,7)
Альбумин, Me (LQ; UQ), г/л	35-52	33,25 (32,15; 35,25)
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Me (LQ; UQ), МЕ/л	15-41	38,2 (29,6; 51,2)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Me (LQ; UQ), МЕ/л	11-51	30,4 (24,9; 47,5)
Креатинфосфокиназа (КФК), Me (LQ; UQ), МЕ/л	0-171	290,9 (121,7; 384,7)

Креатинфосфокиназа фракция МВ (КФК-МВ), Me (LQ; UQ), МЕ/л	0-24	16,35 (13,2; 24)
Ферритин, Me (LQ; UQ), мкг/л	10-250	601,4 (317; 884,4)
Na+, Me (LQ; UQ), ммоль/д	136-145	139 (138; 142)
K+, Me (LQ; UQ), ммоль/л	3,5-5	3,9 (3,6; 4,5)
Cl-, Me (LQ; UQ), ммоль/л	98-106	103 (97,8; 105)
Общий билирубин, Me (LQ; UQ), мкмоль/л	6,6-28,2	11,2 (10,3; 14)
Прямой билирубин, Me (LQ; UQ), мкмоль/л	1,3-5,7	2,7 (2,4; 3,2)
Тропонин Т, Me (LQ; UQ), нг/л	Меньше 14	8,9 (5,915; 10,015)
Коагулограмма		
Фибриноген, Me (LQ; UQ), г/л	1,8-3,5	6 (4,9; 7,5)
Д-димер, Me (LQ; UQ), нг/мл	Меньше 550	330,5 (260; 583,5)
Протромбин по Квику, Me (LQ; UQ), %	70-130	98,05 (90; 111,7)
МНО, Me (LQ; UQ)		0,985 (0,9; 1,06)
АЧТВ, Me (LQ; UQ), сек	26,4-37,5	31,1 (28,6; 36,8)
Общий анализ мочи		
Относительная плотность, Me (LQ; UQ)	1,015-1,025	1,015 (1,01; 1,018)
Белок, Me (LQ; UQ), г/л	Менее 0,14	0,3 (0,3; 1)
Кетоновые тела, Me (LQ; UQ), моль/л	отсутствуют	0 (0; 1,05)
Глюкоза, Me (LQ; UQ), ммоль/л	отсутствует	0 (0; 9,75)

Пациенты чаще были среднего или пожилого возраста, большая часть мужского пола. Таргетная антицитокиновая терапия назначена на второй неделе заболевания, но на 1й неделе стационарного лечения. Сатурация на момент введения МКА – незначительно ниже нормальных показателей (93 (92; 95)%), температура тела от субфебрильных до умеренных фебрильных значений (38,2 (37,1; 38,6)^{0}C). Трети пациентов потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с клиническим ухудшением состояния (n=9, 33,3%), летальный исход наблюдали у 3 больных (11,1%).

Большинство пациентов из сопутствующих заболеваний имели гипертоническую болезнь (74,1%), у трети – ишемическая болезнь сердца (37%), атеросклеротические изменения сосудов (33,3%), ожирение (37%), у каждого четвертого – различные заболевания печени (25,9%), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (25,9%).

Все пациенты в процессе лечения в качестве противовоспалительной терапии получали глюкокортикостероиды, антикоагулянты (в промежуточной дозе). 40,7% больным назначали антибактериальную терапию в период с перво-

го дня госпитализации до момента введения тоцилизумаба, околокизумаба или левилимаба, что свидетельствует, вероятно, о наличие бактериальной инфекции на момент проведения таргетной терапии.

Изменения в легких по результатам компьютерной терапии в большинстве случаев соответствовали КТ-1, КТ-2. На ЭКГ часто регистрировали признаки гипертрофии левого желудочка (63%), дисметаболические нарушения реполяризации (85,2%).

В клиническом анализе крови большинства пациентов выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, связанный, вероятно, с применением глюкокортикостероидов, лимфопения (как относительная, так и абсолютная), повышение скорости оседания эритроцитов. Остальные показатели находились в пределах рефенсных значений.

При анализе биохимических показателей крови отмечены высокие значения С-реактивного белка (61,4 (28,82; 97,9)), ферритина (601,4 (317; 884,4)) наблюдали гипергликемию, гипопротеинемию, гипоальбуминемию, была повышена КФК. В коагулограмме – повышенный уровень фибриногена. В моче выявлена минимальная протеинурия.

Обсуждение. В процессе исследования сформирована «модель» пациента, у которого может возникнуть снижение сатурации на фоне применения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов:

- мужчина среднего или пожилого возраста с наличием гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, атеросклеротическими изменения сосудов, ожирением;
- сатурация на момент введения МКА незначительно снижена, субфебрилитет или умеренная фебрильная лихорадка;
- планируется введение МКА на 2-й неделе заболевания, в первую неделю стационарного лечения (позднее поступление);
- получает антикоагулянты и противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами по поводу COVID-19;
- имеется бактериальная инфекция различной локализации;
- умеренно выраженные изменения в легких по типу «матового стекла» (КТ-1, КТ-2);
- по результатам ЭКГ – признаки гипертрофии левого желудочка, дисметаболические нарушения реполяризации;
- лабораторно-нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, ферритин, фибриноген), КФК, гипергликемия, гипопротеинемия, гипоальбуминемия, минимальная протеинурия.

Некоторые характеристики представленной «модели» пациента соответствуют предикторам, достоверно определяющим феномен снижения сатурации кислорода крови при применении МКА против ИЛ-6 или его рецепторов у



больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, описанным в исследовании Ждановым К.В. и др. [11].

Заключение. В настоящем исследовании наглядно представлены случаи часто встречающейся нежелательной реакции у пациентов с COVID-19 в виде снижения насыщения крови кислородом на фоне применения МКА к ИЛ-6 или его рецепторам.

В результате выполненного исследования сформирована «модель» пациента, у которого с некоторой вероятностью может развиться снижение насыщения крови кислородом при применении МКА.

Причинами представленной нежелательной реакции, вероятно, является быстрое купирование отека интерстиция легких ингибиторами ИЛ-6 или их рецепторов у ряда пациентов с COVID-19, что приводит к нарушению компенсаторных механизмов, направленных на улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения, вызывающее временное снижение оксигенации артериальной крови.

В то же время, феномен снижения насыщения крови кислородом после антицитокиновой терапии требует детального изучения с позиции причин возникновения.

Таким образом, перед принятием решения о введении данных препаратов рекомендуется с учетом представленной «модели» оценить клинико-лабораторные показатели, данные инструментальных исследований. При наличии подобных характеристик – после введения МКА динамически наблюдать пациентов на предмет снижения насыщения крови кислородом.

Литература:

1. *Diamanti A.P., Rosado M.M., Pioli C., Sesti G., et al. Cytokine Release Syndrome in COVID-19 Patients, A New Scenario for an Old Concern: The Fragile Balance between Infections and Autoimmunity. Int J Mol Sci. 2020; 21(9): 1–18. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21093330.*
2. *Knorr J.P., Colomy V., Mauriello C.M., Ha S. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A single-center observational analysis. J Med Virol. 2020; 92(11): 2813–2820. DOI: https://doi.org/10.1002/jmv.26191.*
3. *Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., Mazurov V.I., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. Inflammation Research. 2021; 70: 1233–1246. DOI: https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5.*
4. *Majidpoor J., Mortezaee K. Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022; 145(112419): 1–12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112419.*

5. *Okoh A.K., Bishburg E., Grinberg S., Nagarakanti S. Tocilizumab use in COVID-19-associated pneumonia. J Med Virol. 2021; 93(2): 1023-1028. DOI: https://doi.org/10.1002/jmv.26471.*
6. *Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. JAMA Intern Med. 2021; 181(1): 24–31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.*
7. *Zhou Z., Price C.C. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2020; 20(12): 1407–1412. DOI: https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1840549*
8. *Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В., Слепцова С.С., и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2020; 92(12): 148-154. DOI: https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522.*
9. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-16 (18.08.2022). Москва: МЗ РФ. 2022:249.*
10. *Жданов К.В., Козлов К.В., Буланьков Ю.И., Захаренко С.М., и др. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-COV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020; 2(70): 7-10.*
11. *Жданов К.В., Козлов К.В., Миклуш П.И., Львов Н.И., и др. Феномен снижения насыщения крови кислородом у пациентов с COVID-19 после применения моноклональных антител к интерлейкину-6 и его рецепторам. Клиническая медицина. 2022; 100(4-5): 185-192. DOI: https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-185-192.*
12. *Лекарственная терапия при COVID-19: Вариативные рекомендации. 24 сентября 2021. ВОЗ. 2021. DOI: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345356/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-rus.pdf (дата обращения: 08.09.2021 г.).*
13. *Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19 Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 24. № 1. С. 199-208.*
14. *Тришкин Д.В. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации. Версия 3 от 08.10.2021. Методические рекомендации. Москва: ГВМУ. 2021:64.*

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНОВ НА РАЗВИТИЕ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *В статье рассмотрены основные факторы и механизмы, способствующие секреции интерферонов и их биологические эффекты. Факторами, стимулирующими секрецию интерферонов и последующее развитие противовирусного иммунного ответа, являются клеточные транскрипционные активаторы: регуляторный фактор интерферона – IRF и ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток – NF-kB. Универсальные рецепторы RIG-I и MDA5 играют важную роль в детекции вирусов, совместно с митохондриальным противовирусным сигнальным белком индуцируют образование IFN I и III типов. Эффект развития противовирусного иммунного ответа зависит от сочетанного действия IFN I типа α и β. взаимодействие IFN с его специфическим рецептором инициирует каскад сигнальной трансдукции, завершающийся повышенной транскрипцией многих генов. Этому способствует сигнальный преобразователь и активатор транскрипции Janus kinase – JAK/STAT. Не менее важны и супрессирующие эффекты, блокирующие эффекты интерферонов. Такие эффекты обеспечивают белки, блокирующие передачу сигналов цитокинов – SOCS. Взаимодействие с цитоплазматическими рецепторами, включая JAK, SOCS ослабляет передачу сигналов интерферонов, блокирует активацию молекул STAT и снижает трансдукцию цитокиновых сигналов, предотвращая тем самым излишнее повреждение клеток и тканей.*

Ключевые слова: *белковые молекулы, вирусы, интерфероны, противовирусный иммунный ответ, цитокины.*

Цель работы. Обобщение новых литературных данных о системе интерферонов, влияющей на исход вирусных инфекций.

Материалы и методы. Изучена современная научная литература, посвященная исследованию роли системы интерферонов в развитии механизмов врожденного противовирусного иммунного ответа.

Результаты и обсуждение. В настоящее время известно, что при вирусных инфекциях значимая роль принадлежит клеткам с эффекторными функциями и системе интерферонов. Однако эффективность функционирования этих факторов зависит от состояния многих белковых молекул, обеспечивающих интенсивность развития противовирусных реакций. Важной особенностью является то, что эти факторы не работают индивидуально. Поэтому, получить истинное представление о механизмах врожденного иммунитета можно только комплексно оценивая его клеточные и гуморальные факторы. В развитии воспалительных реакций принимают участие многие типы клеток, цитокины, но особенно важное значение имеют интерфероны, которые могут взаимодействовать с рецепторами на одной и той же клетке, что может способствовать развитию противоречивых сигналов и, возможно, «цитокинового шторма».

Одними из таких молекул, влияющих на секрецию интерферонов (IFN) и развитие противовирусного иммунного ответа (ПВИО) играют клеточные транскритационные активаторы: регуляторный фактор интерферона (interferon regulatory factors – IRF) и ядерный фактор каппа-усилитель легкой цепи активированных В-клеток (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells – NF-kB). NF-kB активируется стрессорами самой различной природы. Роль этого фактора заключается в регуляции генов, контролирующих развитие иммуно-воспалительных реакций, кодирование интерлейкинов (ILIL-1, -2, -6, -8, -12, фактор некроза опухоли – TNF-α, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора – GM-CSF, макрофагального белка воспаления – MIP1, цитокинов RANTES, эотоксина, белков острой фазы, молекул адгезии). При отсутствии активации NF-kB блокируется в цитоплазме клеток ингибирующим ядерным фактором усилителя гена легкого полипептида каппа ингибитора В-клеток альфа (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha – IkBα) и сохраняется в секвестированном неактивном состоянии. IκB включает 6 молекул: IκB-α, IκB-β, IκB-γ, IκB-δ, IκB-ε и белок В-клеточной лимфомы 3 (Bcl-3). Белки IκB активируются цитокинами, факторами роста, вирусами. Основными активаторами являются вирусные белки, синтезированные в инфицированной клетке, а сенсорами вирусной репликации являются паттерн распознающие рецепторы (ПРР). К ПРР относятся рецептор гена, индуцируемого ретиноевой кислотой (retinoic acid-inducible gene 1 – RIG-I), белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы (melanoma differentiation-associated protein 5 – MDA5) и РНК-зависимой протеинкиназы (RNA-dependent protein kinase – PKR). Именно с этими рецепторными структурами связана активация NF-kB. С этими молекулами, синтезированными в эндоплазматическом ретикулуме, связана активация IRF и NF-kB, приводящая к синтезу IFN I типа. Секретируемые IFN I типа взаимодействуют с рецепторами дендритных клеток (ДК), макрофагов (Мф), а также и других инфицированных клеток. IFN I типа индуцируют секрецию провоспалительных цитокинов,

что усиливает первоначальный иммунный ответ. Вначале это связано с IFN-α и IFN-β, затем секретируется TNF-α, IL-6, IL-12 и IFN-γ [3, 8, 18].

Интерферон лямбда (IFN-λ) секретируется эпителиальными клетками кишечника, эозинофилами, ДК и обеспечивает защиту против ротавирусов, реовирусов, норовирусов. Универсальные рецепторы RIG-I и MDA5, при детекции вирусов, индуцируют образование IFN I и III типов с участием митохондриального противовирусного сигнального белка (mitochondrial antiviral signaling protein – MAVS), а также IRF3/IRF7. IRF1 индуцирует секрецию IFN III типа. Рецепторы для IFN-λ экспрессируются преимущественно эпителиальными клетками кишечника, что обеспечивает локальную противовирусную защиту на поверхности слизистых оболочек, а также снижает возможность развития системных воспалительных реакций, связанных с IFN I типа [7, 17].

Мощная индукция синтеза IFN также связана и с рецептором CD46, что обеспечивает защиту от вирусов кори, аденовирусов. Нейтрализация IkBα вирусами приводит к транскрипции генов, кодирующих IFN I типа α и β. Это два абсолютно разных IFN. Между ними всего около 50% аминокислотной гомологии. Однако их биологические эффекты дополняют друг друга и обеспечивают точную настройку клеточных реакций на вирусы. Секреция IFN в месте инфекции является быстрой и скоротечной в течение 8-12 часов после заражения. Но концентрации IFN, в локальном участке репродукции вирусов весьма вариабельны и зависят от фенотипа вируса. Так, при инфекции мышей вирусом везикулярного стоматита концентрации могут отличаться до 10000 раз. Это зависит от вирусных белков, которые влияют на концентрации секретируемых IFN [5,7].

IFN I типа – это IFN-α, -β, -k, -ε, -ω. К IFN II типа относится IFN-γ. К IFN III типа – IFN-λl, -2 и -3, являющиеся по своей природе IL-29, IL-28A и IL-28B. Клетки без рецепторов к IFN могут синтезировать IFN, но не могут быть ими активированы. Поэтому взаимодействие IFN с его рецептором является важнейшим моментом развития ПВИО, инициирующим каскад сигнальной трансдукции, завершающийся повышенной транскрипцией многих генов. Этому способствует сигнальный преобразователь и активатор транскрипции (Janus kinase – JAK/STAT). Известны четыре JAK-киназы и семь структурно и функционально связанных сигнальных белков активаторов транскрипции (signal transducer and activator of transcription – STAT) [2, 14].

У мышей с удаленными генами statl не развиваются реакции защитных механизмов врожденного иммунитета на бактериальную и вирусную инфекции. Делеция stat4 и stat6 приводила к ингибированию у них специфических функций адаптивного иммунного ответа. Активация транскрипции через JAK/STAT зависит от конкретных последовательностей промоторов. Эти последовательности обнаружены в промоторах 300 генов, активируемых IFN. Современными методами обнаружено, что изменения экспрессии генов,

связанных с IFN, может происходить от 1000 до 2000 генов. Причем транскрипция генов зависит не только от концентрации IFN, а и от типа клеток, находящихся в очаге воспаления и конкретного «коктейля» IFN. К сожалению, какие субпопуляции или профили из сотен IFN-индуцируемых белков обеспечивают противовирусное состояние в любой конкретной клетке, остается неизвестным. С этими и другими особенностями развития ПВИО, вероятно, связаны вариабельности эффективности проводимой противовирусной терапии у различных индивидуумов [8, 16].

Считается, что секретируемые белки IFN-α, совместно с отдельными генами, обеспечивают эффективность клеточных реакций на вирусы. Этому способствуют и общие пути трансдукции сигналов через JAK/STAT для IFN-α/β и IL-6. Установлено, что рецепторы для IFN-α/β и IL-6 различны и способны изменять трансдукцию сигналов через JAK/STAT, что приводит к фосфорилированию тирозина, димеры которого попадают в ядро клетки. Димеры STAT совместно с IRF9 связываются со специфическими транскрипционными факторами (интерферон-стимулированными элементами ответа – ISRE, элементами IFN-γ-активированной последовательности – GAS), индуцируемые генами IFN-α/β и IL-6. Следствием этого является то, что транскрипционный активатор IRF1 заменяется стимулятором генов IFN-α (IFN-α-stimulated genes – ISGF3). В дальнейшем происходит инициация PKR, которая нарушает или даже прекращает синтез вирусных и клеточных белков. Данные процессы способствую, как гибели самого вируса, так и инфицированной клетки. [11, 14].

Таким образом, IFN способствует увеличению продукции и накоплению белка, который активируется только тогда, когда он контактирует с двухцепочечной вирусной рибонуклеиновой кислотой (РНК) вируса. В клетках млекопитающих содержатся низкие концентрации неактивированной PKR, серин/треонинкиназы с противовирусной, антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Поэтому IFN, связываясь с профильными рецепторами, способствуют развитию каскада трансдукции сигналов, что приводит к выраженному увеличению концентрации неактивной PKR. Активированная PKR фосфорилирует субъединицу белка инициации трансляции (Eukaryotic Initiation Factor 2 – eIF2), тем самым обеспечивая нарушения синтеза белка. Однако eIF2a далеко не всегда приводит к гибели клеток. Так как данный белок также может вызывать и аутофагию, а при минимальной активации, – локализованное снижение синтеза белка без гибели клеток [1, 3, 6].

Большинство вирусных геномов кодируют генные продукты, которые блокируют противовирусные эффекты PKR (таблица 1). Так, белок вируса простого герпеса 1 (ICP34.5) активирует протеинфосфатазу 1 и дефосфорилирует eIF2a. Вирус дикого типа гипервирулентен у мышей, а мутанты ICP34.5-null являются авирулентными. Данный мутант способен восстанавливать вирулентность вируса дикого типа у мышей с отсутствием гена pkr.

Таблица 1.

Вирусные модуляторы IFN-ответа

Тип модуляции	Репрезентативные вирусы	Вирусные белки	Механизм активации
Ингибирование синтеза IFN	Вирус Эпштейна-Барр	Bcrf1	Гомолог IL-10 ингибирует продукцию IFNγ
	Вирус осповакцины	A18R	Регулирует синтез дцДНК
	Вирус ящура	L	Блокирование синтеза белков клетки хозяина
Ложные рецепторы IFN	Вирус осповакцины	B18R	Растворимые рецепторы для IFN-α/β
Ингибирование сигналов IFN	Аденовирус	E1A	Уменьшает количество STAT1 и P48, блокирует образование ISGF3, препятствует взаимодействиям STAT1 и CBP/p300
	Вирус осповакцины	VH1	Вирусная фосфатаза нейтрализует активацию STAT1
Ингибирование сигналов IFN	Вирус папилломы человека 16	E7	Связывание белка p48
	Вирус гепатита С	NS5a	Формирование блоков димеров ISGF3 и STAT
	Вирус Нипах	V белок	Предотвращение активации STAT1 и STAT2
Блокирование функций белков, индуцированных IFN	Вирус простого герпеса тип 1	US11	Блокирование активации PKR
		ICP34.5	Перенаправляет протеинфосфатазу 1 на дефосфорилирование eIF2a, активирует PKR
	Аденовирус	VA-RNA I	Связывание дцРНК, блокирование PKR
	Вирус осповакцины	E3L	
		K3L	Синтез ложных PKR
	Вирус иммунодефицита человека 1 типа	TAR RNA	Блокирование активации PKR
		TAT	Ложная PKR
	Вирус гепатита В	Белки капсида	Ингибирование MXA
	Вирус гриппа	NS1	Связывает дцРНК и PKR, блокирование эффектов ISG15
	реовирус	δ3	Связывает дцРНК, ингибирует PKR и **2'-5'**-олигоаденилатсинтетазу

Также одним из важнейших механизмов врожденного иммунного ответа является убиквитин-протеасомный путь расщепления цитоплазматических и ядерных белков. Этот механизм необходим для элиминирования аномальных, поврежденных белков, обмена короткоживущих регуляторных белков и секреции пептидов для сборки белков главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I класса. Все типы IFN инициируют транскрипцию генов, кодирующих белки убиквитин-протеасомного пути для их последующей деградации. Такое разрушение белков способствует развитию ПВИО. Данный механизм также подтвержден при изучении эффектов IFN I типа, блокирующих активность вируса гепатита В (ВГВ). Поэтому активация протеасомы это один из важнейших механизмов ПВИО, так как экспериментально подтверждено, что системы PKR и рибонуклеазы L (RNase L) не работают в инфицированных клетках ВГВ [6, 9-10].

Но RNase L, наряду с 2'-5'-олигоаденилат синтетазой являются факторами, обеспечивающими развитие самых ранних механизмов ПВИО. RNase L разрушает РНК вирусов. Концентрации RNase L могут увеличиваться от 10 до 1000 раз после рецепции IFN, но белок остается неактивным, если не синтезируется второй фермент – 2'-5'-олигоаденилат синтетаза. Активацию RNase L обеспечивают фрагменты вирусной РНК, которые активируют ПРР – MDA5, RIG-I, что, приводит к увеличению синтеза IFN. Мыши с дефектом RNase L не могут синтезировать необходимые уровни IFN, способных нейтрализовывать репродукцию РНК-вирусов [2, 13].

Белки семейства IRF обеспечивают транскрипцию генов IFN. Мышиные мутанты, лишенные гена irf1, не могут обеспечивать эффективный интерфероновый ответ на вирусную инфекцию. Были установлены и гены irf2 –irf9, белковые продукты которых регулируются IFN и связываются с интерферон-стимулированным элементом ответа (the interferon-stimulated response element – ISRE) в промоторах генов. Установлена важная особенность экспрессии белков семейства IRF. Так IRF4 экспрессируют только Т- и В-лимфоцитами, а IRF8 – клетки моноцитарно-фагоцитарной системы. Мыши с дефектами экспрессии гена irf8 более восприимчивы к вирусной инфекции и не синтезируют провоспалительные цитокины. IRF9 это ДНК-связывающий компонент транскрипционного регулятора – ISGF3. Выявлено несколько IRF-подобных белков вирусов, которые блокируют биологические эффекты IFN. С высокой вероятностью можно утверждать, что существуют и другие белки с противовирусными эффектами [4, 8].

В развитии и вариантах исхода ПВИО необходимо учитывать то, что большинство генных продуктов с противовирусными эффектами являются цитотоксичными. Поэтому, задачей ИС при достижении ограничения вирусной репродукции, является супрессия эффектов этих белков. Такие супрессирующие эффекты обеспечивают белки, блокирующие передачу сигналов цитокинов (suppressor of cytokine signaling – SOCS). Взаимодействие с цитоплазматическими рецепторами, включая JAK, SOCS ослабляет передачу сигналов IFN, блокирует активацию молекул STAT и снижает трансдукцию цитокиновых сигналов. Исследования

генных нокаутов показали, что белки SOCS1 обеспечивают развитие иммунологических эффектов IFN без развития патологических реакций. Это подтверждается тем, что мыши, у которых отсутствует SOCS1, погибали в раннем возрасте, даже при отсутствии вирусных инфекций. Однако у них выявлялись выраженные воспалительные процессы в лимфоидных органах и тканях. Вероятно, что это результат неконтролируемой передачи сигналов IFN [12, 15].

Вирусы по устойчивости к биологическим эффектам IFN значительно отличаются. Так репродукция вируса везикулярного стоматита практически полностью инактивируется IFN. Однако у других вирусов имеются механизмы, обеспечивающие их более высокую устойчивость к эффектам IFN. Вирусные геномы кодируют белки, препятствующие распознаванию вирусных антигенов рецепторами и последующей индукции IFN. Белки δ3 реовируса, NS1 вируса гриппа, HBcAg ВГВ являются белками с анти-IFN эффектами. Такими же эффектами обладают белки E3L вируса осповакцины, US11 вируса простого герпеса (ВПГ) тип 1, а аденовирус VA-RNA I блокирует активацию PKR. Таким образом, система IFN является мощной противовирусной защитой. Однако многие вопросы, по-прежнему, пока остаются непонятными. Так, установлено, что вирус болезни Ньюкасла ингибируются только IFN-α, а ВПГ тип 1 ингибируются преимущественно IFN-β. Вакцинные штаммы вируса кори эффективно индуцируют синтез IFN, в то время как вирус кори дикого типа индуцирует синтез только низких концентраций IFN. Высказываются и предположения, что эффективность синтеза IFN зависит от экспериментального пути заражения животных. Поэтому, несмотря на большой прогресс в изучении многих биологических эффектов IFN (например, активация и супрессия гена IFN-β), предстоит дальнейшая большая работа по изучению «интимных» механизмов синтеза и регуляции эффектов IFN [15, 17].

Заключение. Таким образом, понятно, что система интерферонов является чрезвычайно важной и сложной в механизмах ПВИО и в целом врожденного иммунитета. Как видим, в развитии этих механизмов принимают участие многочисленные факторы, от которых зависит эффективность развития механизмов ПВИО. Эти молекулы не только обеспечивают индукцию непосредственных противовирусных эффектов, но и обеспечивают связь с механизмами адаптивного иммунного ответа. На современном этапе развития уже представляется возможным составить соответствующие схемы, которые позволят по оценке перечисленных факторов прогнозировать развитие и исход вирусных инфекций. Развитие ПВИО можно представить и следующим образом. Вирусы, преодолевая первичные барьеры, контактируют с эффекторными клетками. Вирусные белки, нуклеиновые кислоты связываются с универсальными рецепторами и индуцируют каскады сигнальной трансдукции, приводят к активации транскрипционные регуляторы, управляющие секрецией цитокинов, в первую очередь IFN. В результате секреции других вирусных белков инициируются процессы апоптоза или аутофагии. Следовательно, механизмы врожденного иммунного ответа являются быстрыми, разнообразными,

скоординированными, комплексными в ответ на вирусную инфекцию. Однако, независимо от того, насколько эффективной может быть развитие механизмов врожденного иммунитета в обнаружении и нейтрализации вирусов, их геномы кодируют генные продукты, способствующие дисфункциям ПВИО и развитию инфекций. Исходя из перечисленного понятно, что, зная особенности развития ПВИО, можно оптимизировать и результаты проводимой индивидуальной терапии.

Литература:

1. *Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease // Front. Cell Dev. Biol. 2018. Vol. 19. P. 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155.*
2. *Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // Journal of Immunology Research. 2021. Vol. 2021. P. 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854.*
3. *Burrell C., Howard C., Murphy F. Fenner and White's Medical Virology, 5th ed. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 454p.*
4. *Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., Cristea I.M. Interactions of the antiviral factor IFI16 mediate immune signaling and herpes simplex virus-1 immunosupression // Mol Cell Proteomics 2015. Vol.14. P.2341-2356. DOI:10.1074/mcp.M114.047068.*
5. *Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses // Cell Host Microbe. 2017. Vol.22. P.176-184. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004.*
6. *Hadjidj R., Badis A., Mechri S. et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from Bacillus licheniformis strain K7A // Int. J. Biol. Macromol. 2018. Vol. 114. P. 1033-1048. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167.*
7. *Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus // Nat Immunol. 2019. Vol.20. №8. P.1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z.*
8. *Katze M.G., Korth M.J., Law G.L., Nathanson N. Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology. 2016. Academic Press, San Diego, CA. 422p.*
9. *Shroff A., Nazarko T.Y. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy // Cells. 2021. Vol. 10, № 8. P. 20–22. DOI: 10.3390/cells10082022.*
10. *Li G. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis // Enzyme Microb. Technol. 2017. Vol. 106. P.97-105. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015.*
11. *Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // EMBO J. 2019. Vol. 38, № 8. P. e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941.*

12. *Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // Cell Host Microbe. 2016. № 19. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010.*
13. *Mok Y.K., Swaminathan K., Zeeshan N. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design // Int. J. Biol. Macromol. 2019. Vol. 126. P. 229-237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218.*
14. *Nash A., Dalziel R., Fitzgerald J. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease, 6th ed. 2015. Academic Press, San Diego, CA. 348p.*
15. *Takata M.A., Gonçalves-Carneiro D., Zang T.M., et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA // Nature. 2017. Vol. 550, № 7674. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039.*
16. *Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death // Cell Host Microbe. 2016. Vol. 20, № 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014.*
17. *Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., Nogusa S. DAI senses influenza A virus genomic RNA and activates RIPK3-dependent cell death // Cell Host Microbe. 2016. Vol. 20. P. 674-681. DOI:10.1016/j.chom.2016.09.014.*
18. *Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function // Immunity. 2019. Vol. 50, № 1. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027.*

АНАЛИЗ ПЛАЗМЕННОГО УРОВНЯ ТИГЕЦИКЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

Мурзина Е.В.[1], Бурякова Л.В.[1], Марухов А.В.[1], Софронов Г.А.[1], Журкович И.К.[2], Островидова Е.В.[2], Лазаренко Д.Ю.[1], Крылова Т.Г.[1], Веселова О.М.[1], Цепков А.А.[1]
[1]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
[2]Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России,
Санкт-Петербург

Резюме. *Проведение адекватной антибактериальной терапии сепсиса на фоне применения экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) является достаточно сложной задачей, что обусловлено наличием большого числа факторов,*

влияющих на фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) антибиотиков. Одним из наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов для лечения пациентов с сепсисом или септическим шоком является антибиотик с широким спектром активности тигециклин. В работе проведен анализ плазменного уровня тигециклина у трех пациентов с сепсис-ассоциированным острым повреждением почек (ОПП) на фоне проведения гемодиафильтрации в продленном или непрерывном режимах. Количественное содержание тигециклина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученные результаты показали, что применение данных методик ЭКГ не оказывало значимого влияния на кинетику антибиотика и уровень препарата в крови пациентов в пределах интервала дозирования. Однако отмена заместительной почечной терапии (ЗПТ) может привести к существенной кумуляции препарата в плазме крови, что необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий.

Ключевые слова: *сепсис, антибактериальная терапия, тигециклин, гемодиафильтрация, плазменная концентрация.*

Цель исследования. Оценка эффективности стандартных схем дозирования тигециклина при лечении пациентов с сепсисом на фоне проведения экстракорпоральной детоксикации.

Материалы и методы. В исследовании проведен анализ плазменного уровня антибактериального препарата (АБП) широкого спектра действия тигециклина у трех пациентов, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРиТ) клиник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург). Течение основного заболевания у всех включенных в исследование пациентов осложнилось развитием сепсиса с органными дисфункциями: ОПП и/или септическим шоком (СШ), что послужило основанием для применения методов ЭКД. Всем пациентам проводили стандартный комплекс интенсивной терапии, включающий назначение тигециклина, инфузионно-трансфузионную терапию, респираторную поддержку, нутритивную поддержку, при развитии СШ – вазопрессорную поддержку. В составе лечения всех пациентов применяли гемодиафильтрацию (ГДФ).

В работе использован тигециклин в лекарственной форме «порошок для приготовления раствора для инфузий» (Pfizer, США), который всем пациентам в исследовании вводился в составе эмпирической антибактериальной моно- или комплексной терапии в виде 30-минутных в/в инфузий по 100 мг каждые 12 ч (в среднем курс составлял 7 дней). Тигециклин обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая мультирезистентные микроорганизмы, в частности, VRE, MRSA и пенициллин-резистентные Streptococcus pneumoniae.

Клиническое состояние пациентов. Пациент М., 72 года, диагноз: нозокомиальная двусторонняя нижнедолевая полисегментарная пневмония, сепсис, СШ, острый пиелонефрит. При поступлении в ОРиТ отмечалась недостаточность четырех витальных органов и систем, выраженность ПОН по шкале SOFA составила 17 баллов. ИВЛ со дня поступления в течение 14 дней; вазопрессорная поддержка норадреналином от 0,5 до 0,1 мкг/кг/мин в течение 7 дней. Курсовая терапия тигециклином была назначена на 8 сутки пребывания в ОРиТ и проводилась в течение 13 дней. Микробиологический пейзаж биоматериала, взятого у пациента М., характеризовался незначительным ростом БЛРС-продуцирующих штаммов Klebsiella pneumoniae и высоким уровнем устойчивого к карбапенемам Acinetobacter baumannii – патогенов, в отношении которых тигециклин проявляет высокую активность. Образцы плазмы крови для определения содержания тигециклина отбирали через 10,5-11 ч после окончания предыдущей (до начала очередной инфузии антибиотика) всего 9 образцов. Информация о схеме введения тигециклина, сроках взятия биоматериала для количественного анализа приведена в таблице 1. В первые четыре дня применения тигециклина было проведено 2 сеанса ГДФ продолжительностью 8 ч и один 4-часовой, после чего на фоне улучшения состояния (купирование сепсиса, СШ, ПОН, восстановление почечной функции) ЗПТ была отменена. ГДФ проводилась с использованием диализатора ELISIO 19H со скоростью кровотока 220-250 мл/мин, диализата 600 мл/мин, замещения 50-60 мл/мин. Объем ультрафильтрации составлял 200, 1700 и 1400 мл при скорости потока 250, 213 и 175 мл/ч, соответственно.

Пациент Р., 20 лет, диагноз: внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Сепсис. Двусторонний экссудативный плеврит. Острая дыхательная недостаточность 3 ст. Синдром системной воспалительной реакции. Вторичный иммунодефицит (летальный исход). Находился в течение 7 суток на лечении в ОРиТ клиники анестезиологии и реаниматологии академии. Выраженность органной дисфункции по шкале SOFA составляла 9 баллов. ИВЛ и вазопрессорная поддержка назначены на 3 сутки нахождения пациента в ОРиТ. Схема забора крови для определения содержания тигециклина отражена в таблице 1. Микробиологические исследования выявили в отделяемом из трахеобронхиального дерева Ac. baumannii (NDM+), Candida и Burkholderia cepacia. ЗПТ была начата на 6 сутки лечения пациента в ОРиТ в связи с отсутствием эффекта от консервативной нефропротективной терапии и прогрессировании ОПП (SOFA – 16 баллов). ГДФ проводилась в постоянном режиме с гемофильтром «AV 1000» (Fresenius Med Care, ФРГ) по вено-венозному контуру. Параметры ГДФ: кровоток 200 мл/мин, диализат – 3000 мл/час, замещение – 2000 мл/час, ультрафильтрация 0-150 мл/мин.

Таблица 1.

Схема применения тигециклина у пациентов с сепсисом на фоне заместительной почечной терапии

Пациент	Схема введения тигециклина	Схема забора образцов крови	Время от начала АБТ, ч
М., 72 года	100 мг каждые 12 ч (30-минутная в/в инфузия)	До введения АБП на фоне ГДФ	10
		До введения АБП	22,3
		До введения АБП	35
		До введения АБП	44,3
		30 мин после окончания ГДФ	53
		До введения АБП	66
		До введения АБП на фоне ГДФ	78
		До введения АБП после окончания ГДФ	89
		До введения АБП	100
		До введения АБП	111
Р., 20 лет	так же	На фоне непрерывной ГДФ	15
		На фоне непрерывной ГДФ	18
		На фоне непрерывной ГДФ	23
		На фоне непрерывной ГДФ	27
Т., 43 года	так же	До введения АБП на фоне непрерывной ГДФ	18
		До введения АБП на фоне непрерывной ГДФ	66
		До введения АБП на фоне непрерывной ГДФ	78

Пациент Т., 43 года, диагноз: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Течение основного заболевания сопровождалось прогрессирующей дыхательной недостаточностью, осложнилось развитием сепсиса, тромбоэмболией ветвей легочных артерий, парапанкреатитом и сердечной недостаточностью. Непосредственной причиной смерти послужила дыхательная недостаточность (SpO_2 89-90% при FiO_2 100%). В течение 14 суток находился на лечении в ОРиТ клиники анестезиологии и реаниматологии ВМедА. При поступлении тяжесть состояния по шкале SOFA оценивалась в 11 баллов. ИВЛ со дня поступления; вазопрессорная поддержка норадреналином от 0,4 до 1,3 мкг/кг/мин в течение 7 дней. Показаниями для начала ЗПТ стал верифицированный сепсис (прокальцитонин 183,76 нг/мл) и ОПП (мочевина 23 ммоль/л, креатинин 224,0 мкмоль/л). Проведено 3 операции продленной ГДФ продолжительностью 10+12 – 10+10 – 9+9 ч (с изменением параметров ультрафильтрации), массообменное устройство «AV 1000». Параметры ГДФ: скорость перфузии крови – 220-

260 мл/мин, замещение – 2000-2200 мл/ч, ультрафильтрация 100-300 мл/мин, объем ультрафильтрации за процедуру составил в среднем 2157±542 мл. В качестве этиологического фактора были выделены БЛРС+ Kl. pneumoniae (отделяемое из трахеобронхиального дерева) и Ac. baumannii. Тигециклин применялся в составе комплексной терапии по 100 мг каждые 12 ч (в/в инфузия, 30 мин). Для оценки влияния ЗПТ на уровень остаточных концентраций антибиотика было отобрано три образца; сроки забора биоматериала приведены в таблице 1.

Количественный анализ тигециклина. Для определения остаточных концентраций тигециклина образцы артериальной крови больных в объеме 5 мл отбирали в гепаринизированные пробирки и центрифугировали для отделения плазмы при +4°С со скоростью 1 250 g в течение 15 мин. Плазму замораживали и хранили в морозильной камере при -80ºС. Для хроматографического анализа в пробирку Vacuette объемом 9 мл вносили 1 мл размороженной плазмы крови, 1 мл ацетонитрила, 10 мкл трифторуксусной кислоты (ТФУ) и 3 мл хлористого метилена. Пробы встряхивали на вортексе со скоростью 400 колебаний в минуту в течение 15 мин, затем центрифугировали при скорости 3 550 g в течение 10 мин. Водную фазу переносили в хроматографические виалы. Анализ проводили с использованием жидкостного высокоэффективного хроматографа Prominence с диодной матрицей SPD-M20A (рис. 1). Рабочая длина волны УФ-детектора l = 350 нм. В качестве подвижной фазы использовали смесь 0,05% ТФУ с ацетонитрилом в соотношении 7 : 3. Концентрацию тигециклина в плазме крови определяли методом абсолютной калибровки с помощью градуировочного графика, построенного в опытах in vivo.

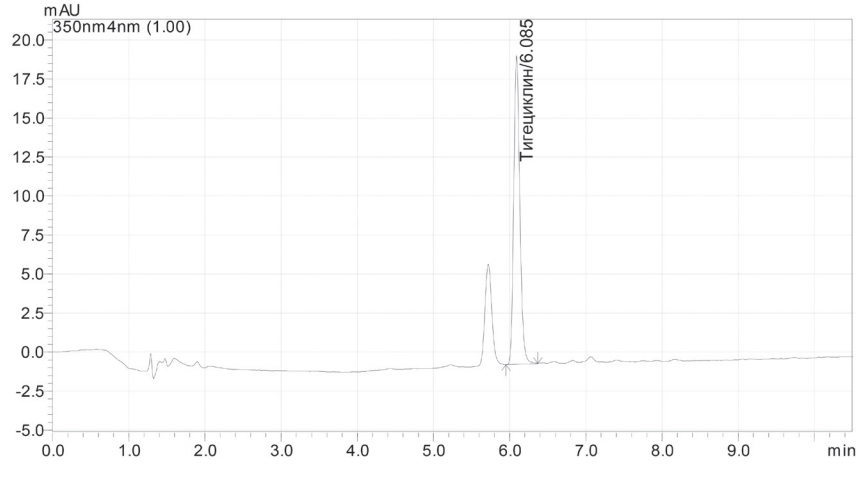


Рис.1.
Определение тигециклина в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Результаты и обсуждение. На рисунке 2 представлены данные об остаточных концентрациях тигециклина в плазме крови пациента М. при применении антибиотика с интервалом дозирования 12 ч на фоне проведения ГДФ. В течение 4-х суток от начала введения тигециклина плазменное содержание антибиотика до начала очередной инфузии было достаточно стабильным и поддерживалось на уровне 10,3±2,73 мкг/мл, в том числе и при проведении ГДФ. Однако после отмены ЗПТ наблюдалось нарастание концентрации тигециклина в плазме крови пациента, достигающего к 5 суткам десятикратного превышения указанного уровня.

Причины кумуляции препарата в крови пациента М. очевидно обусловлены особенностями фармакокинетики антибиотика и несостоятельностью экскреторных систем организма больного, поскольку известно, что у пациентов в критических состояниях фармакокинетические процессы лекарственных средств, в том числе антибиотиков, могут быть существенно изменены [5, 8]. Повышение концентрации антибиотика в крови пациента М., вероятно, происходило как в результате перераспределения препарата между камерами организма (тканями и органами, с одной стороны, и кровью с другой), так и за счет снижения его клиренса, свой вклад в который при проведении ЗПТ вносило

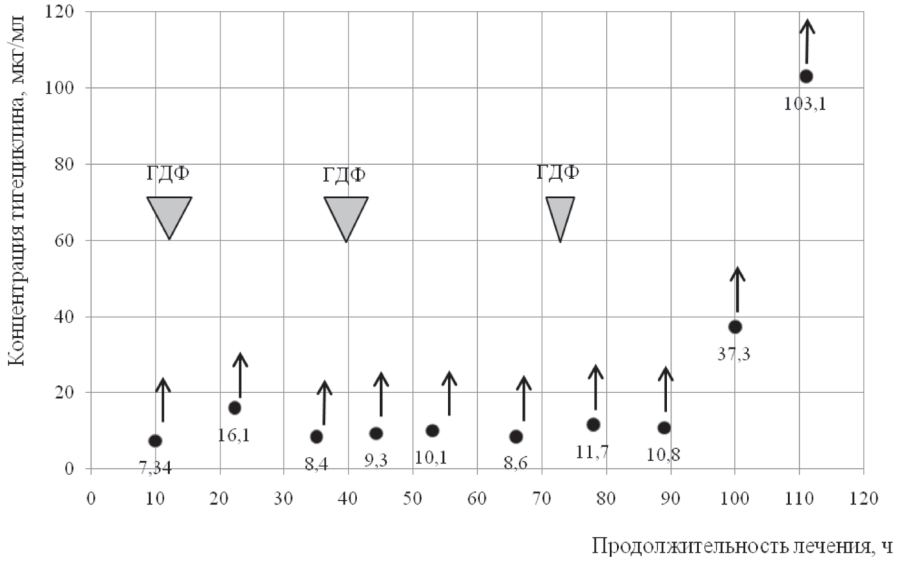


Рис.2.
Содержание тигециклина в плазме крови пациента М. до начала инфузии антибактериального препарата на фоне продленной гемодиафильтрации (ГДФ)
Обозначения: – начало введения тигециклина (100 мг); ● – концентрация тигециклина, мкг/мл

выведение препарата через гемофильтр. Возможно, имела место сорбция препарата на мембране массообменного устройства, о чем в зарубежной литературе есть подтверждающие данные [6]. Сорбционная способность мембраны гемофильтра, которая определяется составом материала и площадью ее поверхности, является важной характеристикой, влияющей на клиренс токсичных веществ и лекарственных препаратов при проведении ЗПТ. Так, на модели in vitro показано, что при использовании гемофильтров с полиамидными мембранами сорбция тигециклина может достигать до 90% введенной дозы, в то время как полисульфоновые мембраны обладают гораздо меньшей связывающей способностью в отношении данного АБП [6].

На рисунке 3 представлены данные об уровне остаточных концентраций тигециклина в плазме крови пациентов Р. и Т., из которых очевидно, что проведение ГДФ в непрерывном или продленном режимах не оказывало существенного влияния на содержание антибиотика в крови пациентов. Обращает на себя внимание разный уровень концентраций тигециклина в крови трех больных, вошедших в исследование (рис. 2 и 3), что свидетельствует об индивидуальной вариабельности фармакокинетики антибиотика у больных с сепсис-ассоциированным ОПП на фоне ПОН.

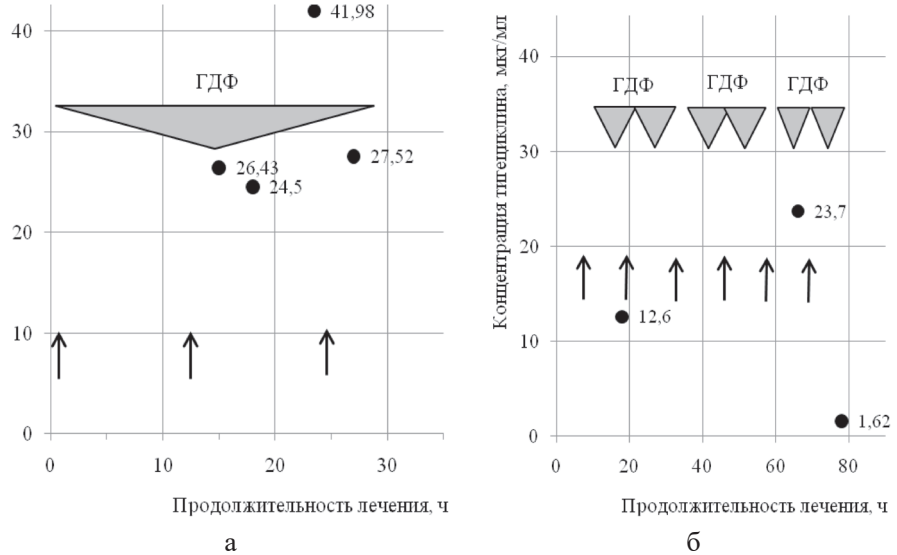


Рис.3.
Содержание тигециклина в плазме крови пациентов Р. (а) и Т. (б) на фоне гемодиафильтрации (ГДФ) в постоянном (а) или продленном (б) режимах Обозначения: – начало введения тигециклина (100 мг, 30-минутная в/в инфузия); ● – концентрация тигециклина, мкг/мл

Следует отметить, что тигециклин относится к антибиотикам с концентраций-зависимым типом антимикробной активности, основным ФК/ФД параметром которых является отношение площади под ФК кривой (AUC_{24}) к МПК (C_{max} / МПК). Основная цель при разработке режимов дозирования для концентраций-зависимых АБП заключается в достижении максимальной концентрации и создании предельно возможной концентрации в очаге инфекции; целевые значения ФК/ФД параметров составляют – AUC_{24}/МПК ³ 25-30 у пациентов с нормальным функционированием иммунной системы и ³ 100-125 – у иммунокомпрометированных пациентов, а также соотношение C_{max} / МПК ³ 10-12 [1].

Среди изолятов, выделенных из образцов биоматериала пациентов, преобладали БЛРС+ Kl. pneumoniae и Ac. baumannii. МИК тигециклина в отношении этих возбудителей, по данным литературы, составляет 2,0 (1; 4) мкг/мл [7]. Поскольку в рамках проведенного исследования не проводился отбор образцов крови больных в сроки, необходимые для построения фармакокинетической кривой и расчета ФК констант и параметров, о достижении целевых значений ФК/ФД можно судить лишь косвенным образом. Полученные в работе данные о плазменном содержании тигециклина у больного М., характеризующие, по сути, C_{min}, могут свидетельствовать о том, что проведение ГДФ позволяло достигнуть целевых значений ФК/ФД, не оказывая значимого влияния на кинетику антибиотика и уровень препарата в крови пациента в пределах интервала дозирования. Данное предположение подтверждают результаты определения тигециклина в образцах плазмы крови больных Р. и Т. Однако, учитывая существенное возрастание уровня антибиотика в крови пациента М. после отмены ГДФ, 50-кратно превышающее МПК, а также индивидуальную вариабельность кинетики препарата, можно сделать вывод о необходимости мониторинга плазменных концентраций тигециклина у пациентов с сепсисом / СШ при проведении ЭКГ.

Таким образом, результаты оценки уровня остаточных концентраций тигециклина у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП на фоне продленных и непрерывных методов ГДФ показали, что применение ЗПТ не оказывало значимого влияния на уровень препарата в крови пациентов в пределах интервала дозирования, что согласуется с данными зарубежных авторов [4]. Вместе с тем полученные результаты свидетельствуют о необходимости контроля уровня АБП с концентраций-зависимым типом антимикробной активности, представителем которых является тигециклин, так как отмена ЗПТ может привести к кумуляции антибиотиков в крови и проявлению неблагоприятных эффектов.

В совокупности с ранее представленными нами данными, свидетельствующими об изменении на фоне ЗПТ плазменного уровня меропенема, АБП с время-зависимой бактерицидной активностью [3], вполне очевидна несомненная важность оптимизации антибактериальной терапии септических состояний в условиях применения методов ЭКД путем проведения терапевтического лекарственного мониторинга и об актуальности дальнейших исследований в данном направлении [2].

Вывод. Полученные данные открывают перспективу усовершенствования антибактериальной терапии у пациентов с сепсис-ассоциированным ОПП при проведении ЭКД посредством персонифицированного подбора эффективных доз антибиотиков, поскольку четкие представления о фармакокинетике и фармакодинамике антибактериальных препаратов могут обеспечить индивидуализацию лечения данной категории пациентов.

Литература:

1. *Джекобс Ф. Фармакодинамическая оптимизация антимикробной терапии инфекций дыхательных путей // Клин. микробиол. Антимикроб. химиотер. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 22–31.*
2. *Марухов А.В., Захаров М.В., Чубченко Н.В. [и др.]. Антибактериальная терапия сепсиса при экстракорпоральной детоксикации: актуальные проблемы и пути их решения // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 80–87. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-80-87.*
3. *Марухов А.В., Мурзина Е.В., Захаров М.В. [и др.]. Оценка плазменного уровня меропенема у пациентов с сепсисом на фоне экстракорпоральной детоксикации // Мед. акад. журн. – 2020. – Т. 20, № 4. – С. 81–94. doi: 10.17816/MAJ54636.*
4. *Broeker A., Wicha S.G., Dorn C. [et al.]. Tigecycline in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: a population pharmacokinetic study // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 341. doi: 10.1186/s13054-018-2278-4.*
5. *De Pascale G., Lisi L., Ciotti G.M. [et al.]. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections // Ann. Intensive Care. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 94. doi: 10.1186/s13613-020-00715-2.*
6. *Onichimowski D., Ziolkowski H., Nosek K. [et al.]. Comparison of adsorption of selected antibiotics on the filters in continuous renal replacement therapy circuits: in vitro studies // J. Artificial Organs – 2020. – Vol. 23, N 2. – P. 163–170. doi: 10.1007/s10047-019-01139-x.*
7. *Xu Y., Jin L., Liu N. [et al.]. Evaluation of the ratio of the estimated area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration (estimated AUIC) as a predictor of the outcome for tigecycline treatment for pneumonia due to multidrug-resistant bacteria in an intensive care unit // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 82. – P. 79–85. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.011.*
8. *Zamoner W., de Freitas F.M., Garms D.S. [et al.]. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients // Pharmacol. Res. Perspect. – 2016. – Vol. 4, N 6. – e00280. doi: 10.1002/prp2.280.*

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Наливкина Н.А., Коваленко А.Н., Чирский В.С., Хайрутдинова Р.А., Шишкин М.К., Плотников К.П., Потехин И.В.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. *Для изучения неблагоприятно протекающих генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ), закончившихся летальным исходом, проанализированы клинические проявления и патоморфологические характеристики у 69 взрослых. Ведущей клинической формой была менингококцемия (90%), в т.ч. у 52% в сочетании с менингитом. Фульминантное течение ГФМИ установлено у 77% пациентов. Развившиеся критические состояния - инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром и острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауза – Фридериксена), полиорганная недостаточность явились причинами фатального исхода. Менингит без менингококцемии (у 10%) осложнялся мозговой комой, морфологическим субстратом которой был отек-набухание головного мозга.*

Ключевые слова: *генерализованная форма менингококковой инфекции, менингококцемия, менингит, непосредственная причина смерти, патоморфология.*

Введение. Ежегодно в мире регистрируется около 0,5 млн. больных ГФМИ, летальность 5-15% [2, 6, 7]. В РФ в 2020 г. зарегистрировано 387 случаев ГФМИ, в 2021 – 311, при средней летальности за последнее десятилетие около 20%. Высокая летальность при ГФМИ обуславливает анализ тяжелых форм заболевания с целью возможного предотвращения фатальных исходов.

Клиническими проявлениями ГФМИ являются менингококцемия (МКЦ) и менингококковый менингит (ММ). Редко регистрируются пневмония (до 10%), септический артрит (2%), хроническая МКЦ, гнойный перикардит, конъюнктивит, синусит, отит и др. Фульминантная (син. молниеносная) МКЦ с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ, син. септический), но без ММ установлена в 10-18%, сочетанная форма – в 7-12%, а МКК без шока или ММ наблюдалась в 18-33% [1, 3, 6].

Тяжелое течение МКЦ закономерно приводит к развитию ИТШ, который, наряду с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и наиболее грозным его проявлением –двусторонним ге-



моррагическим некрозом надпочечников (синдром Уотерхауза-Фридериксена, СУФ), чаще всего является непосредственной причиной смерти (НПС) [1]. При ММ причиной НПС в большинстве случаев является отек и набухание головного мозга (ОНГМ) [3-5].

Цель исследования. Оценить взаимосвязь клинических характеристик и патоморфологического метаморфоза при летальных исходах ГФМИ.

Материалы и методы. Экспертный анализ включал клинические данные и результаты патологоанатомических исследований 69 пациентов с летальным исходом ГФМИ за период с 2001 по 2020 г. Возраст пациентов составлял от 18 до 86 лет, из них 59% женщин. Диагноз ГФМИ был верифицирован бактериологическим (71%) и молекулярно-биологическим методами (ПЦР в одном случае).

Патолого-анатомическое исследование основывалось на микроскопическом изучении органов-мишеней. Помимо качественной оценки состояния органов проводили гистоморфометрические исследования с помощью полуколичественных и количественных оценок. Для этого использовали окулярное морфометрическое устройство многоцелевого назначения (Сидорин В.С., 1988) и компьютерную систему интерактивного анализа изображения «ZEN+» (Китайская Народная Республика), позволяющую определять как геометрические показатели, так и удельный объем тех или иных структур в срезе ткани.

Результаты и обсуждение. Менингококцемия изолированная (38%) и в сочетании с менингитом (52%) была основной клинической формой (90% наблюдений). Менингит бактериемии был у 10% пациентов. В большинстве наблюдений (77%) МКЦ протекала в фульминантной форме, при этом временное окно от начальных симптомов до смерти у 12% длилась менее суток. Подобное «молниеносное» течение заболевания известно [3,5,6], однако сведения о частоте данной формы МКЦ не приводятся. Тяжесть клинической формы ГФМИ определяла и длительность стационарного лечения до наступления летального исхода.

Клинические проявления начального периода МКЦ характеризовались выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом (ЛИС) у всех пациентов, вовлечением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота и рвота у 63%, жидкий стул у 52%, гипотонией и тахикардией, бледностью кожи и цианозом (75%). Эти неспецифические симптомы возникали в первые 4-6 ч, затем, примерно через 8-12 ч, присоединялись более тяжелые симптомы, такие как боли в ногах, мраморность кожи и цианоз (у 75%), одышка, сыпь. Данная клиническая картина соответствовала «классической» для начального периода МКЦ [1,3,5,6]. В ряде случаев возникали затруднения в диагностике, что приводило к запаздыванию с оказанием соответствующей медицинской помощи. Сочетание нескольких синдромов и в особенности отсутствие или малая заметность в первые часы заболевания характерной для МКЦ экзантемы обусловили диагностические затруднения у 35% пациентов на догоспитальном этапе и у 12% в приемном отделении. Сочетание ЛИС и острого гастроэнтероколита

приводило к диагностике направления «острая кишечная инфекция» (у 18%). Пациенты без явного поражения ЖКТ были направлены с диагнозом «острое респираторное заболевание» (ОРЗ) включая «токсический грипп») – 13%.

Характерная для МКЦ геморрагическая экзантема с распространением геморрагий на коже и слизистых (проявления ДВС-синдрома) совпадало с возникновением одышки, нарушением сознания (сопор), снижением артериального давления, у части больных – с появлением рвоты и диареи. В совокупности эти проявления свидетельствовали о развивающемся ИТШ I-II степени. Все больные поступали в тяжелом состоянии, в т.ч. с документированными проявлениями ИТШ (79%). Особенно тяжелое течение наблюдалось при фульминантной форме МКЦ, в 37% закончившееся наступлением смерти в первые 24 ч стационарного лечения.

У 81% пациентов с ГФМИ установлена коморбидная патология определяющая иммунокомпетентность организма. Заболевания сердечно-сосудистой системы имелись у лиц среднего и старшего возраста. Сопутствующие инфекционные болезни представлены хроническим вирусным гепатитом (6 случаев), острой кишечной инфекцией (3), туберкулезом (2), герпетической инфекцией (2), ВИЧ-инфекция и сифилис (по 1 случаю). У 13 пациентов младше 30 лет сопутствующая патология не определена.

В ходе патолого-анатомического исследования умерших с клиническим диагнозом ГФМИ выделено четыре группы наблюдений:

– летальный исход до одних суток (37 человек);
– летальный исход на 2-3-и сутки (трое больных);
– летальный исход на 4-7-х сутках (13 пациентов);
– летальный исход позже седьмых суток (16 умерших).

Тяжелое течение ГФМИ клинически характеризовалось развитием осложнений и критических состояний (табл. 1).

Таблица 1.

Частота встречаемости осложнений и критических состояний у умерших от ГФМИ, %

Осложнения и критические состояния	1 группа n=37	2 группа n=3	3 группа n=13	4 группа n=16
ИТШ	48	50	33	25
Синдром Уотерхауза-Фридериксена	44	33	22	13
Отек-набухание ГМ	5	10	20	40
Синдром полиорганной недостаточности	3	7	25	22



При этом ИТШ и синдром СУФ в качестве непосредственной причины смерти чаще диагностировались в первые трое суток заболевания. Отек-набухание головного мозга различной степени выраженности – после 7-х суток, а синдром полиорганной недостаточности (СПОН) – с 4 по 7 сутки болезни.

У 28 пациентов посмертно проведено исследование сосудов микроциркуляторного русла (до 1 суток у 10 чел., 2-3 суток у 4 чел., 4-7 суток у 7 чел., более 7 сут. у 7 чел.) (табл. 2 и 3).

У умерших в 1-е сутки заболевания обнаруживались лейкостаз (10 наблюдений, 60%), краевое стояние и выход единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки (100%), сладж эритроцитов (10 наблюдений, 68%), диапедезные кровоизлияния (10 наблюдений, 82%).

При проведении микроскопического исследования сосудов у умерших второй группы (летальный исход на 2-3 сутки заболевания) их изменения характеризовались наличием фибриновых свертков (25%), лейкостазов (три наблюдения, 35%), краевым стоянием и выходом единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки (50%), сладжем эритроцитов (три наблюдения, 50%), диапедезными кровоизлияниями (три наблюдения, 23%).

Таблица 2.

Выраженность признаков нарушения микроциркуляторного русла, степень выраженности, %

Признак	1 группа n=10	2 группа n=3	3 группа n=7	4 группа n=7
Сладж-феномен				
Миокард	1,9	0,4	0,5	0,5
Головной мозг	2,3	0,4	0,4	0,5
Почки	2,6	1,2	0,4	0,5
Лейкостазы				
Миокард	1,9	0,4	0,5	0,5
Почки	1,9	0,5	0,7	0,5
Головной мозг	2,2	0,5	0,5	0,5
Диапедезные кровоизлияния				
Миокард	2,6	0,3	0,3	0,4
Почки	2,8	0,3	0,3	0,4
Головной мозг	2,8	0,3	0,3	0,4

Таблица 3.

Выраженность признаков нарушения микроциркуляторного русла, частота встречаемости, %

Признак	1 группа n=10	2 группа n=3	3 группа n=7	4 группа n=7
Краевое стояние и выход нейтрофилов из сосудов				
Миокард	90	50	100	57
Головной мозг	100	50	100	40
Почки	90	50	100	57
Фибриновые свертки				
Миокард	0	0	14	0
Почки	0	0	14	28
Головной мозг	0	25	14	0

В наблюдениях третьей группы (летальный исход на 4-7 сутки заболевания) выявлялись фибриновые свертки (14%), лейкостаз (7 наблюдений, 24%), краевое стояние и выход единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки (100%), сладж эритроцитов (7 наблюдений, 19%), диапедезные кровоизлияния (7 наблюдений, 12%).

Для пациентов четвертой группы (летальный исход через 7 и более суток заболевания) было характерно наличие фибриновых сверткров (28%), лейкостазов (7 наблюдений, 21%), краевого стояния и выхода единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки (57%), сладжа эритроцитов (7 наблюдений, 21%), диапедезных кровоизлияний (7 наблюдений, 18%).

Шоковая почка с признаками острого почечного повреждения в виде резко выраженной неравномерности полнокровия кровеносных сосудов с преобладанием полнокровия сосудов переходной зоны и распространенными дистрофическими, вплоть до некробиотических, изменениями клеток эпителиальной выстилки почечных канальцев, легких (шоковое легкое) и печени (шоковая печень).

Миокардит верифицирован в 17% наблюдений, что существенно меньше в сравнении с другими данными [4, 5], установивших миокардит различной степени тяжести более чем у половины пациентов, умирающих от МКИ. При МКЦ умеренная воспалительная инфильтрация в миокарде часто неравномерная, оставаясь не выявленной.

Заключение. Проведенное исследование обосновывает необходимость дальнейшего изучения интимных механизмов, определяющих неблагоприятное течение ГФМИ. Наряду с вакцинацией против МКИ, необходима разработка экспресс-тестов выявления менингококка (антигенов), позволяющих начинать комплексную терапию уже на догоспитальном этапе медицинской помощи.

Литература:

1. *Клинические рекомендации. Менингококковая инфекция у взрослых. Менингококкемия. М. 2015: 72.*
2. *Королева М. А., Грицай М.И., Королева И.С. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021; 11(1): 6-11.*
3. *Менингококковая инфекция. Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа;2019:468-483.*
4. *Патологическая анатомия: национальное руководство. Под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 58–59.*
5. *Покровский В.И., Фаворова Л.А., Костюкова Н.Н. Менингококковая инфекция. М.: Медицина; 1976. 275 с.*
6. *Stephens D.S. Neisseria meningitidis. // In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th edit. Philadelphia: Elsevier; 2019:2585-2607.*
7. *Жданов К.В., Иванов К.С., Захаренко С.М. и др. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь. Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336. № 1. С. 29-35.*

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К ИНГИБИТОРАМ ИНТЕГРАЗЫ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Пекшева О.Ю., Парфенова О.В., Кузоватова Е.Е., Зайцева Н.Н.
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
г. Нижний Новгород

Резюме. *В статье представлены результаты первого опыта определения мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к ингибиторам интегразы (ИИ) ВИЧ-1 в субъектах ПФО. Были выявлены пять видов значимых мутаций, способствующих формированию резистентности к ИИ: T97A, Y143R, Q148R, G140A/S, E138K. Расширение применения ИИ в схемах антиретровирусной терапии (АРТ) определяет актуальность дальнейшего проведения мониторинга как передающейся, так и приобретенной резистентности вируса к данному классу препаратов.*

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, ингибиторы интегразы, мутации резистентности.*

Цель исследования. Осуществить мониторинг резистентности ВИЧ к ИИ в условиях увеличения частоты применения схем АРТ, содержащих препараты данного класса, в ПФО.

Материалы и методы. Проведено генотипирование ВИЧ-1 из 23 образцов плазмы крови пациентов, получающих АРТ, в четырех субъектах ПФО. Мутации резистентности ВИЧ-1 к ИИ выявляли методом фрагментарного секвенирования по Сенгеру на генетическом анализаторе «SeqStudio» (Applied Biosystems) с использованием тест-системы «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Анализ нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью программного обеспечения «АмплиСенс Resist».

Результаты и обсуждение. В ПФО в период с 2016 по 2021 г. выявляется положительный темп прироста количества ВИЧ-инфицированных, получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Их общее число в 2021 г. составило 158 928, что на 6,7% больше, чем в 2020 г. К 2021 г. число пациентов на диспансерном наблюдении, принимающих антиретровирусные препараты, возросло в два раза по сравнению с 2016 г., а охват АРТ достиг 82,5%. Увеличение охвата лечением лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, остается приоритетной задачей, определенной государственной Стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г. [4].

Современная антиретровирусная терапия направлена на улучшение качества жизни ВИЧ-инфицированных и снижение риска передачи инфекции при применении актуальных схем лечения. Ключевыми моментами для обеспечения эффективности терапии являются непрерывная доступность препаратов и высокая приверженность пациентов назначенным схемам [3]. Для оптимизации приверженности больных АРТ большое значение имеет предотвращение развития побочных эффектов, своевременное распознавание потенциально серьезных осложнений и использование новых антиретровирусных препаратов с более благоприятным влиянием на организм [5].

При выборе антиретровирусных препаратов необходимо учитывать многие факторы, такие как доказанная длительная эффективность, одинаковая для пациентов с разной вирусной нагрузкой и количеством CD4-лимфоцитов; хорошая переносимость; минимальный спектр побочных явлений и отдаленных последствий терапии; возможность эффективного и безопасного применения у разных групп пациентов (пожилых лиц, беременных, детей); возможность одновременного приема с другими лекарственными средствами (препаратами для лечения туберкулеза, оппортунистических заболеваний, вирусных гепатитов, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний); однократный суточный режим дозирования и возможность включения в состав комбинированных лекарственных форм [6].

Большинству этих условий соответствуют препараты класса ингибиторов интегразы, которые отвечают за блокирование сложного этапа размножения вируса – встраивание двуцепочечной молекулы провирусной ДНК в хромосому клетки хозяина [1]. В РФ зарегистрировано четыре препарата из группы ингибиторов интегразы: ралтегравир, долутегравир, элвитегравир (в составе генвои) и биктегравир (в составе биктарви).

В настоящее время в России ИИ стали широко использоваться в схемах лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. В соответствии с клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых» от 2020г., долутегравир входит в состав как предпочтительных схем первого ряда АРТ (TDF + 3TC + DTG; TDF + FTC + DTG), так и в состав альтернативных схем (ABC + 3TC + DTG). При невозможности использования предпочтительных и альтернативных схем назначаются схемы для особых случаев, в состав которых ИИ включены третьим препаратом: ралтегравир или биктегравир в качестве альтернативы препаратам эфавиренз или долутегравир, а препараты с фиксированной комбинацией доз генвоя и биктарви для повышения приверженности терапии и удобства приема [2].

В нашей работе в рамках эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в округе была проанализирована широта применения ИИ ВИЧ-1 в 2020-2021 гг. в субъектах ПФО. В 2021 г. терапию с ИИ в среднем по округу получали 13,9% ВИЧ-инфицированных пациентов, что превышает показатель 2020 г. в 1,9 раза (6,4%).

Наибольший процент лиц, получающих препараты данного класса, в 2021 г. отмечен в республиках Мордовия и Марий Эл, а также в Саратовской области (от 19,0% до 23,0%). Минимальный охват пациентов ИИ-содержащими схемами АРТ зафиксирован в Самарской, Ульяновской областях и в Республике Башкортостан (рис. 1).

В анализируемом периоде практически во всех субъектах округа пациенты находятся на лечении ИИ длительное время - более шести месяцев. В среднем по ПФО, в 2021 г. доля таких пациентов составила 78,5% (в 2020 г. – 65,3%). Наибольшее число ВИЧ-инфицированных, длительно получающих терапию ИИ, регистрируется в Кировской, Нижегородской и Самарской областях - 91,6%, 93,5% и 94,6%, соответственно. В Пензенской области более шести месяцев АРТ с ИИ получали лишь 17,3% ВИЧ-инфицированных.

Ингибиторы интегразы обладают стабильно высоким противовирусным действием, в результате чего вирусная нагрузка длительный период находится на неопределяемом уровне. Анализ результатов лечения пациентов с использованием ИИ показал, что доля ВИЧ-инфицированных, у которых после шести месяцев терапии вирусная нагрузка сохранялась выше 1000 коп/мл, была незначительной: в 2021 г., по сравнению с 2020 г., она снизилась в 1,9 раза и составила 2,1%, что свидетельствует о хорошем профиле вирусологической эффективности данного класса препаратов (рис. 2).

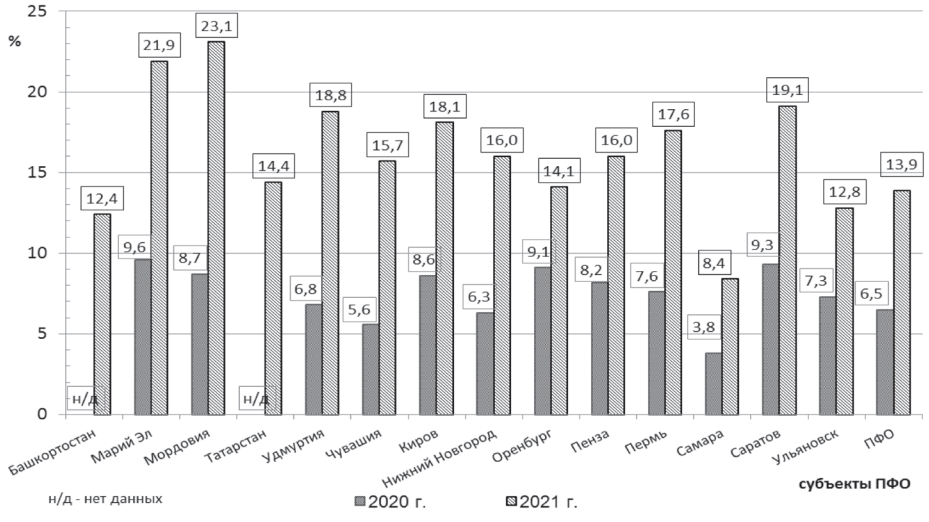


Рис.1.
Охват пациентов АРТ, содержащей ингибиторы интегразы ВИЧ, в субъектах ПФО в 2020-2021 гг.

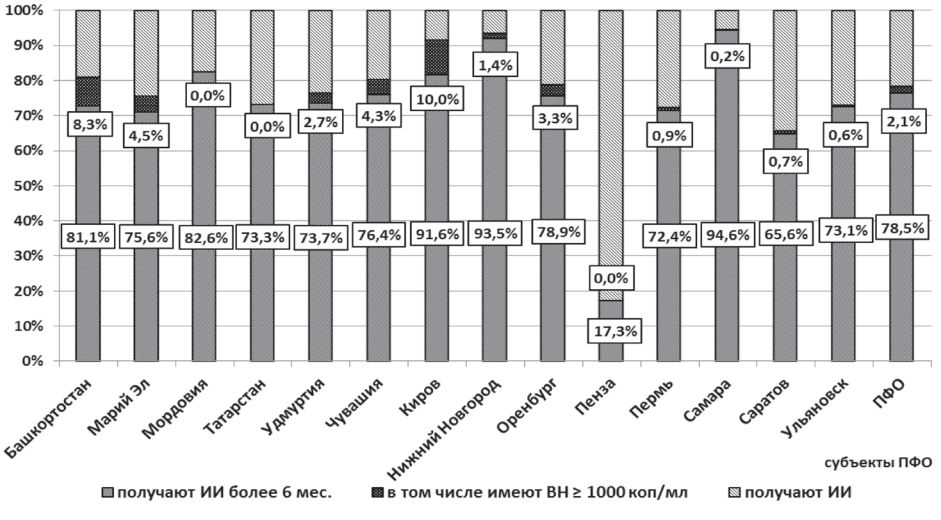


Рис.2.
Эффективность АРТ у пациентов, получающих схемы лечения с ингибиторами интегразы ВИЧ-1, в субъектах ПФО (на 01.09.2021 г.)

В Приволжском окружном центре по профилактике и борьбе со СПИД в 2021 г. впервые были проведены исследования по распространенности мутаций резистентности генома ВИЧ-1 к ИИ для четырех субъектов ПФО – Республики Мордовия, Чувашской Республики, Нижегородской и Ульяновской областей. Исследование проводилось для 23 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих схемы лечения, включающие препараты группы ИИ, как на момент выполнения исследования, так и ранее, один-три года назад. При проведении генотипирования в 16 образцах мутаций устойчивости к данным препаратам не выявлено.

В семи образцах определены пять видов значимых мутаций резистентности к ИИ. В трех образцах выявлялась вторичная (ассоциированная) мутация T97A, которая в сочетании с первичными мутациями снижает чувствительность вируса ко всем ИИ. Также были идентифицированы первичные мутации Y143R и Q148R в двух образцах, G140A/S - в трех образцах, и E138K в одном образце. Все указанные первичные мутации вызывают высокий уровень устойчивости к ИИ первого поколения.

В 20 исследованных образцах, в том числе и в тех, в которых не была выявлена резистентность к ИИ, наблюдалась полиморфная мутация L74I, характерная для субтипа А6, доминирующего в РФ.

Отличительной особенностью ИИ является то, что для снижения их эффективности необходимо наличие у вируса сочетаний определенных мутаций - первичных, вторичных и мутаций полиморфизма, разные комбинации которых вызывают устойчивость к различным препаратам данного класса. Результаты проведенного исследования показали, что среди пациентов с выявленной резистентностью к ИИ в трех случаях отмечалась многократная смена схемы АРТ, когда препараты ралтегравир и долутегравир заменялись один на другой несколько раз подряд, что и могло спровоцировать развитие лекарственной устойчивости. У четырех человек, ранее не получавших ИИ, ралтегравир-содержащая схема лечения была неэффективна на момент забора биоматериала, что можно объяснить неадекватной приверженностью пациентов.

В наших исследованиях резистентность высокой и средней степени к препаратам ИИ первого поколения выявлена при сочетании следующих видов мутаций:

- одна первичная и плюс одна мутация полиморфизма - Y143R + L74I; G140S + L74I в двух образцах;

- одна первичная, плюс одна вторичная, плюс мутация полиморфизма Y143R + T97A + L74I в одном образце.

Сочетание двух первичных мутаций - G140A + Q148R, вызывает устойчивость средней степени к долутегравиру и биктегравиру в одном образце.

Комбинация трех первичных мутаций E138K, G140A, Q148R и мутации полиморфизма L74I, выявленная в одном образце, приводит к формированию высокой лекарственной устойчивости ко всем препаратам ИИ как первого, так и второго поколения.

Сочетание одной вторичной мутации и одной мутации полиморфизма T97A + L74I, обнаруженные нами в двух образцах, обуславливают начальную степень резистентности к ИИ первого поколения.

Выводы. В семи из 23 образцов от ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих схемы лечения с препаратами класса ИИ, выявлены пять видов значимых мутаций резистентности к ИИ: T97A, Y143R, Q148R, G140A/S, E138K.

Отмеченная многократная замена препаратов класса ИИ в схемах АРТ приводит к возникновению и накоплению мутаций лекарственной устойчивости к этим препаратам.

Увеличение охвата инфицированных ВИЧ пациентов АРТ с использованием актуальных схем терапии, в т. ч. с использованием ИИ, определяет значимость дальнейшего проведения систематического мониторинга как передающейся, так и приобретенной резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы.

Литература:

1. *Бобкова, М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: учебное пособие / М.Р. Бобкова. - Москва: Человек, 2014 г. - 288 с. ISBN 978-5-906131-42-3.*
2. *ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Национальная вирусологическая ассоциация. Утв. Министерством здравоохранения РФ, 2020 г. – С. 37-60. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/79_1 Ссылка активна на 10 октября 2022 г.*
3. *Лебедева, Н.Н. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России. / Н.Н. Лебедева, С.Я. Зверев, В.В. Кулагин, Н.В. Курина, А.Ю. Пронин, О.Е. Микова, И.И. Милованова, Н.И. Половица, Т.П. Сандырева, Н.В. Сизова, Л.Ф. Скляр, Ю.Н. Тертышная, Н.С. Белкина, А.Б. Шемшура, М.Р. Бобкова. // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. - 2018.- Т. 10. - № 4. - С. 67-75.*
4. *О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 года: распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2020 г. № 3468-р. Доступно по: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496/ Ссылка активна на 10 октября 2022 г.*
5. *Степанова, Е.В. Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии по материалам Санкт-Петербургского Центра СПИД. / Е.В.Степанова, Н.Г.Захарова, С.Э.Торопов, П.В.Минин. // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. - 2010. - Т. 2 - №3. - С. 101–108.*
6. *Шахгильдян, В.И. Ингибиторы интегразы ВИЧ – основа эффективной и безопасной антиретровирусной терапии / В.И. Шахгильдян. // Медицинский совет. – 2017. - №4. – С. 52-62.*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИИ НЕУТОЧНЕННОГО ГЕНЕЗА

Передельский Е.В., Мальцев О.В., Габдрахманов И.А., Шахманов Д.М., Яременко М.В., Карякин С.С., Миклуш П.И., Львов Н.И., Юркаев И.М., Гордиенко В.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *Цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр являются наиболее распространенными представителями семейства герпесвирусов. В условиях иммуносупрессии различного генеза повышается вероятность реактивации латентных герпесвирусных инфекций, в том числе с развитием тяжелых форм заболевания в виде сочетанной генерализованной герпетической инфекции с поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Возникающие диагностические трудности могут приводить к неадекватным клинической ситуации лечебным назначениям, что требует проведения дифференциальной диагностики возникших патологических состояний с их возможной герпесвирусной этиологией.*

Ключевые слова: *Герпесвирусы, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, вирусная пневмония, иммуносупрессия.*

Цель. выявить особенности течения лимфотропных вирусных инфекций на фоне иммуносупрессии неуточненного генеза.

Материалы и методы. Проанализированы особенности течения двух клинических случаев, пациентов с острой сочетанной генерализованной герпетической инфекцией тяжелого течения и реактивацией Эпштейна-Барр вирусной инфекций на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции среднетяжелого течения. Все пациенты мужского пола, в первом случае с неотягощенным коморбидным фоном, во втором – с различными коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также желудочно-кишечного тракта, возрастом 32 и 62 лет, соответственно.

Результаты и обсуждение. Цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр являются наиболее распространенными представителями семейства герпесвирусов – латентных вирусов, обладающих способностью к длительной персистенции и периодической реактивации в организме человека, особенно на фоне разбалансировки иммунной системы и иммуносупресии различного происхождения, что может способствовать развитию тяжелых форм заболевания, в том

числе сочетанной генерализованной герпетической инфекции с поражением внутренних органов и центральной нервной системы [3,1,9].

Наибольшее клиническое значение приобретают манифестные формы цитомегаловирусной и Эпштейн-Барр вирусной инфекций у иммунологически скомпрометированных лиц, протекающие в большинстве случаев в среднетяжелой и тяжелой формах, в том числе в виде сочетанной генерализованной микст-инфекции с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, генерализованной лимфаденопатией, развитием острого гепатита и специфической вирусной пневмонии герпетической этиологии, требующие своевременного назначения адекватной этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. При этом в литературе имеются описания случаев тяжелого течения цитомегаловирусной инфекции у лиц, имеющих иммунодефицит иной природы и даже у иммунокомпетентных лиц [2,6,8].

В первом клиническом случае пациенту С., 32 лет, после проведенного комплекса лечебно-диагностических мероприятий на 19-й день болезни был установлен окончательный диагноз «Острая сочетанная генерализованная герпетическая инфекция (ДНК CMV и EBV «+», ИФА CMV и EBV IgM «+»), тяжелого течения: острый гепатит желтушная форма, холестатический вариант. Вирусно-бактериальная пневмония без дыхательной недостаточности. Вторичный иммунодефицит неуточненного генеза».

Следует обратить внимание, что первоначальная маршрутизация пациента проходила через хирургическое отделение многопрофильной больницы города, куда он поступил по неотложным показаниям на 8-й день болезни с жалобами на ноющие боли в правом подреберье, желтушность кожных покровов, повышение температуры тела до 38,5ºС, выраженную общую слабость. После полного исключения острой хирургической патологии (признаков механической желтухи и острого панкреатита) по результатам лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе в динамике, на 12-й день болезни пациент был осмотрен врачом-инфекционистом и переведен в инфекционный стационар с клиническим диагнозом «Неверифицированный острый вирусный гепатит».

Течение заболевания характеризовалось длительным сохраняющимся субфебрилитетом на фоне жалоб на дискомфорт в правом подреберье, синдромом нарушения пигментного обмена (желтухи) свыше 4-х недель, холестазом, повышением активности печеночных трансаминаз (преимущественно АлТ) и гипербилирубинемии на протяжении более чем 1,5 месяцев, а также изменениями гемограммы в период разгара заболевания в виде лимфопении и тромбоцитопении, косвенно свидетельствующими об иммуносупрессии неуточненного генеза [7].

Особенность представленного клинического наблюдения заключалась в сложности диагностики варианта острой сочетанной генерализованной герпетической инфекции у молодого неиммунокомпрометированного пациента, а именно в проведении дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с синдромом нарушения пигментного обмена и цитолитическим синдромом на фоне гепатоспленомегалии, холестатического синдрома и пневмонией.

Во втором клиническом случае у пациента Е., 62 лет, имела место быть реактивация латентной Эпштейна-Барр вирусной инфекции на фоне перенесенной коронавирусной инфекции среднетяжелого течения, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией (КТ-3) без явлений дыхательной недостаточности.

Наблюдаемый клинический случай характеризовался поздним поступлением (10-й день болезни) пациента на этап специализированного инфекционного стационара с клиническими (длительная фебрильная лихорадка, не купируемая антипиретиками), лабораторными (абсолютная лимфопения – $0{,}7x10^9$/л, СРБ 200 мг/л, ферритин 1683 нг/мл) и инструментальными (увеличение объема поражения легочной ткани в динамике с КТ-1 до КТ-3) признаками гипервоспалительной реакции, коррекция которой потребовала использование системной противовоспалительной терапии (метилпреднизолон, барицитиниб) в течение продолжительного времени.

Однако после завершения курса противовоспалительной терапии (26-й день болезни) был зафиксирован повторный рецидив фебрильной лихорадки, лабораторно – увеличение острофазовых показателей в крови, а также прокальцитонина до 0,249 нг/мл, что было расценено как вероятное присоединение бактериальной инфекции, а также назначена эмпирическая антибактериальная терапия (меронем 6 г в сутки + линезолид 1200 мг в сутки). При этом после проведения дополнительных диагностических мероприятий (посевы крови, фибробронхоскопия с последующим исследованием бронхоальвеолярного лаважа, ЭХО-КГ) бактериальная инфекция была исключена. Дальнейший диагностический поиск причин лихорадки был направлен на идентификацию вирусов герпетической группы, используя иммунологическое и молекулярно-генетическое исследование крови, по результатам которого были обнаружены антитела класса IgM и IgG к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр, что указывало на реактивацию Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Диагноз был подтвержден положительным результатом исследования крови методом ПЦР на ДНК вируса Эпштейна-Барр.

В конкретном клиническом случае у пациента с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого течения, учитывая патогенез основного заболевания, имел место быть дисбаланс в реакции иммунной системы, сопровождающийся избыточностью стимуляции одних компонентов (цитокиновый шторм) и угнетением других (лимфопения). При этом лечебные мероприятия, применявшиеся с целью коррекции иммунного статуса (купирование гипервоспалительной реакции и цитокинового шторма) способствовали усугублению иммуносупрессии, что сделало возможным участия в инфекционном процессе других возбудителей в виде реактивации латентной герпесвирусной инфекции – Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Необходимо отметить, что на тяжесть течения, а также исход цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекций напрямую влияет состояние иммунной системы организма пациента [4]. Пациенты с ослабленным клеточным иммунитетом различного генеза находятся в группе риска, для которых сочетанная генерализованная герпетическая инфекция является тяжелым, угро-

жающим жизни заболеванием. По этой причине диссеминированная цитомегаловирусная и Эпштейна-Барр вирусная инфекции являются оппортунистическими и иммунодефицит-ассоциированными инфекциями, протекающими с тяжелым поражением центральной нервной системы и всех отделов желудочно-кишечного тракта (гепатит, панкреатит, гангренозный холецистит) [5]. Учитывая увеличение количества иммуноскомпроменированных пациентов, в том числе случаев ВИЧ-инфекции, проблема оппортунистических инфекций становится все более актуальной.

Выводы. Таким образом, на наш взгляд, описанные клинические случаи имеют большое значение для практических врачей всех специальностей в качестве наглядного примера возможных вариантов течения цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекций у неиммунокомпрометированных пациентов молодого возраста с неотягощенных коморбидным фоном на фоне иммуносупресии неуточненного генеза, а также у пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого течения и другими хроническими заболеваниями в условиях применения терапевтических иммуносупрессивных мероприятий (системной противовоспалительной терапии), потребовавших привлечения дополнительных методов диагностики.

Представленные особенности течения цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекций могут приводить к диагностическим трудностям и неадекватным клинической ситуации лечебным назначениям. Пациентам с предварительным диагнозом острого гепатита, а также с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения на поздних сроках течения заболевания с рецидивом фебрильной лихорадки и отсутствием других симптомов, получавших длительную иммуносупрессивную терапию, необходимо проводить дифференциальную диагностику возникших патологических состояний с их возможной герпесвирусной этиологией.

Литература:

1. *Al Mana H., Yassine H.M., Younes N.N., Al-Mohannadi A. et al. The Current Status of Cytomegalovirus (CMV) Prevalence in the MENA Region: A Systematic Review. Pathogens. 2019; 8(4): 213. DOI: 10.3390/pathogens8040213.*
2. *Fillet A.M. Prophylaxis of herpesvirus infections in immunocompetent and immunocompromised older patients. Drugs Aging. 2002; 19(5): 343-54. DOI: 10.2165/00002512-200219050-00003.*
3. *Fugl A., Andersen C.L. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. BMC Fam. Pract. 2019; 20(1): 62.DOI: 10.1186/s12875-019-0954-3.*
4. *La Rosa C., Diamond D.J. The immune response to human CMV. Future Virol. 2012; 7(3): 279-293. DOI: 10.2217/fvl.12.8.*

5. *Picarda G., Benedict C.A. Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System. J. Immunol. 2018; 200(12): 3881-3889. DOI: 10.4049/jimmunol.1800171.*
6. *Textoris J., Mallet F. Immunosuppression and herpes viral reactivation in intensive care unit patients: one size does not fit all. Crit. Care. 2017; 21(1): 230. DOI: 10.1186/s13054-017-1803-1.*
7. *Передельский Е.В., Юркаев И.М., Мальцев О.В., Габдрахманов И.А. и др. Клинический случай тяжелого течения острой сочетанной генерализованной герпетической инфекции (EBV и CMV). Лечение и профилактика. 2021; 11(2): 84-90.*
9. *Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А., Мануилов А.С., Бельских А.Н., Апчел А.В. Динамика продукции эндогенного интерферон-альфа и -гамма под влиянием терапии ингароном у больных хронической эпштейна - барр вирусной инфекцией с синдромом хронической усталости. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. № 2 (74). С. 17-28.*
8. *Шперлинг М.И., Ковалев А.В., Сукачев и др. В.С. Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией, на фоне лечения глюкокортикоидами. Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 23. - №4. - С. 105-112. doi: 10.17816/brmma83090.*

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.
Государственное учреждение луганской народной республики
«Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»,
г. Луганск

Резюме. *Хронические гепатиты (ХГ) являются широко распространенной патологией, приводящей к инвалидизации и смертности населения молодого, наиболее трудоспособного возраста. Особое место среди гепатотоксических веществ занимают алкоголь и лекарственные средства [1,5,10]. У пациентов очень часто проявляется с одной стороны хроническая патология гепатобиллиарной системы (ГБС) невирусного генеза, в том числе токсический гепатит (ТГ), стеатоз печени (СП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ),*

хронический некалькулезный холецистит (ХНХ), и с другой стороны – повторные случаи персистирующих вирусных инфекций (ПВИ) [2,3,4]. Поэтому мы считали целесообразным изучить патогенетическое значение иммунологических сдвигов в механизмах формирования сочетанной патологии, а именно при хронических заболеваниях ГБС (ТГ, СП или НАСГ ХНХ) на фоне повторных случаев ПВИ с возможным развитием на фоне таких патологических процессов вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) [8,9]. Ведение больных ХГ на фоне ПВИ с применением РНК способствует снижению выраженности и даже полной ликвидации у части пациентов клинической симптоматики, характерной для данного синдрома) [12,13]. Исходя из вышеизложенного, можно считать патогенетически обоснованным и клинически целесообразным при проведении иммунокоррекции и иммунореабилитации взрослых больных с хроническими патологическими процессами в печени на фоне ПВИ назначать им в качестве иммуноактивного препарата РНК [14].

Ключевые слова: *хронический токсический гепатит, хроническая персистирующая вирусная инфекция, вторичный иммунодефицитное состояние, макрофагальная фагоцитирующая система.*

Цель. Изучение влияния рибонуклеиновых кислот на состояние МФС у больных ХГ на фоне ПВИ и установление оптимальной терапевтической дозы препарата, обеспечивающие достижение максимального иммуномодулирующего эффекта.

Материалы и методы. Обследовано 102 больных с установленным диагнозом с патологией ГБС в виде ТГ, СП. В качестве фоновой соматической патологии у 38 (37,3%) обследованных диагностирован хронический некалькулезный холецистит, 23 (22,5%) - хронический гастродуоденит, 42 (41,2%) хронический компенсированный тонзиллит, 68 (66,7%) хронический фарингит. Рецидивы герпетической инфекции установлены в анамнезе у 76 (74,5%) пациентов, повторные ОРВИ 3-4 раза в год и более – у 58 (56,9%) больных, повторные острые тонзиллиты – у 32 (31,4%). Возраст наблюдавшихся составлял от 20-52 лет, среди них было 36 мужчин (35,3%) и 66 женщин (64,7%). На момент осуществления иммунологического обследования методом ИФА у 48 (47,1%) выявлены антитела класса IgM к ВПГ1, 41 (40,2%) – к ВПГ2, 21(20,6%) – ВЭБ, 56 (54,9%) – к цитомегаловирусу (ЦМВ), к аденовирусу – 36 (35,3%). У всех диагноз был подтвержден ПЦР. Это свидетельствует о наличии у наблюдавшихся пациентов вирусной персистенции [7]. При бактериологическом исследовании ротоглоточного секрета (РГС) у 22 (21,6%) выявлен обильный рост Str. pyogenes в монокультуре, 16 (15,7%) – Staph.aureus, у 10 (9,8%) – смешанной культуры патогенных стафилококка и стрептококка. Рост патогенных бактерий из РГС имел место преимущественно у больных с клинической манифестацией хроническим тонзиллитом или хроническим фарингитом, а именно проявлении ВЭБ [6].

Для реализации цели исследования наблюдавшиеся были разделены на 3 группы, рандомизированные по полу, возрасту, характеру фоновой патологии, частоте выявления противовирусных антител класса IgM и патогенных микроорганизмов в РГС. Пациенты первой группы (33 человека) в качестве иммуноактивного препарата получали рибонуклеиновую кислоту (РНК) по 0,25 г 4 раза в день после еды (доза рекомендована в инструкции на клиническое применение препарата) в течение 14 дней; больные 2-й группы (32 чел.) по 0.5 г 3 раза в день 14 дней; 3-я группа (37 чел.) получала только симптоматическую терапию без применения иммуноактивных препаратов. Для изучения функционального состояния МФС использовали чашечный метод определения фагоцитарной активности моноцитов периферической крови (ФАМ) [17]. В качестве тест-объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру музейного штамма Staph. aureus 505. При постановке ФАМ изучали следующие показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП). Исследование ФАМ осуществляли до начала лечения и повторно – после его завершения (на 14-16-ый день с момента начала введения РНК).

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием лицензи-онных программ Microsoft Office 97, Microsoft Exei Statistica 6, I/prof и Statistica [11].

Результаты и обсуждение. В клиническом отношении обследованные больные соответствовали критериям диагноза ПВИ и характеризовались наличием постоянной общей слабости, усталости, усиливающихся уже при незначительной физической и умственной нагрузке, нарушения сна, периодически возникающим субфебрилитетом, повторными ОРВИ и ангинами, частыми обострениями ХТ и ХФ, рецидивами герпеса. При объективном обследовании отмечались симптомы вегетативной дисфункции, положительные симптом Дранника-Фролова (увеличение и болезненность заднешейных лимфоузлов); в целом клиника у наблюдавшихся пациентов укладывалась в астеноневротический или астенодепрессивный симптомокомплекс.

При изучении ФАМ установлено, что до начала лечения во всех трех группах больных с наличием ХГ на фоне ПВИ были однотипные сдвиги фагоцитарных показателей, которые характеризовались снижением ФИ (в 1-ой группе – в 1,82 раза, во 2-ой – в 1,79 раза и в 3-ей – в 1,75 раза по отношению к норме; $P<0,01$), ФИ (в 1,9 раза, 1.8 раза и 1,78 раза соответственно; $P<0,01$), ИА (в 1,32 раза, в 1,31 раза и в 1,29 раз соответственно; $P<0,05$) и ИП (в среднем в раза во всех 3-х группах; $P<0,01$). Следовательно, до начала лечения во всех 3-х группах больных с ПВИ были практически одинаково выраженные сдвиги показателей ФАМ, что свидетельствовало об угнетении функциональной активности МФС.

При повторном исследовании ФАМ после завершения основного курса лече-ния было установлено, что в 1-ой и 2-ой группах больных с ПВИ (т.е. полу-чавших РНК) отмечалась четко выраженная положительная динамика фагоцитарных показателей. При этом кратность увеличения показателей ФАМ относительно их исходного уровня во 2-ой группе была более значима. Так, ФИ под влиянием проводимого лечения возрос во 2-ой группе в среднем в 1,7 раза (P<0,01), а в 1-ой - в 1,53 раза (P<0,05); ФИ соответственно в 1,77 раза (P<0,01) ив 1,71 раза (P<0,05), ИА – в 1,3 раза (P<0,05) и в 1,2 раза (P<0,05)3 ИП – 1,93 раза во второй группе (P<0,001) и в 1,6 раза в первой группе (P<0,01). При этом на момент завершения лечения РНК во второй группе больных с ПВИ (которые получали по 1,5г препарата в сутки) отмечено полная нормализация всех изученных фагоцитарных показателей (P<0,1-0,05). В первой группе больных РНК, которым назначали по 1,0 г РНК/’сутки в большинстве случаев фагоцитарные показатели достигали нижней границы нормы (ФИ, ФЧ, ИА) или же даже были несколько ниже нормы (ИП – в 1.23 раз: P<0.05).

В третьей группе больных с ПВИ, которым проводилось лишь симптоматическая терапия, без применения иммуноактивных препаратов, динамика к повышению фагоцитарных показателей была гораздо менее значима) [15].Так ФИ за период, лечения повысился только в 1,2 раз по отношению к исходному уровню 1,16 (P<0,05), ИА в 1,06 раза (P<0,05), ИП в 1,37 раза (P<0,05).

При этом на момент завершения лечения все данные показатели оставались достоверно ниже соответствующих значений нормы (P<0,05-0,01).

Наиболее важное значение для суждения об эффективности фагоцитарной реакции поскольку именно данный показатель характеризует завершенность процесса фагоцитоза как такового. Для более детальной характеристики ИП на момент завершения лечения мы представили полученные данные с использованием методов градации. Градации ИП у больных первой и третьей группы взаимно перекрываются: 9,1% значений ИП у пациентов первой группы и 10,9% значений ИП у больных третьей группы находятся в пределах одной градации со значениями этого фагоцитарного показателя в группах (18.1-19.0%). Следовательно, статистически значимый результат между значениями ИП в первой и третьей группах нет (P<0,05) в то же время у больных второй и третьей групп в данный период иммунологического обследования нет общей градации, все значения данного индекса у пациентов второй группы находятся в пределах градации со значениями от 21,1% до 26,0%, в то время как в третьей группе – от 13,1% до 19,0%. Поэтому с высокой степенью достоверности (P<0,01) можно утверждать, что именно у больных второй группы (которая получали по 1,5 г РНК сутки) достигнута оптимальная степень иммунокоррекции, обеспечивающая нормализацию показателей ФАМ.

В этой группе больных отмечалась четкая динамика клинической симпто-матики и даже полностью ликвидировалась общая слабость, недомогание;

повысилась физическая и умственная работоспособность, улучшились сон и память, исчез вечерний субфебрилитет. По данным диспансерного наблюдения в течении ближайших трех месяцев с момента завершения лечения частота эпизодов ОРВИ и острого тонзиллита в первой группе составили 9,1% (человека), во второй 3,1% (1 человек), в третьей 16,2% (6 человек).

Частота зарегистрированных обострений хронических инфекционных очагов за этот же период составила в первой группе (3 человека), во второй 3,1% (1 человек), в третьей 13,5% (5 человек). Следовательно, суммарно у 6 человек (18,2%) в первой группе, 2 человек (6,25%) во второй группе и 11 больных (29,7%) в третьей группе за указанный период эпизоды респираторных инфекций или обострения хронических инфекционно-воспалительных процессов в ротоглотке. Таким образом, применение РНК в суточной дозе 1,5 г обеспечивало снижение частоты инфекционных процессов в среднем в 4,75 раза ($P<0,01$) и в дозе 1,0г сутки в 1,63 раза ($P<0,05$) по сравнению с группой сопоставления (третья труппа больных с СПУ).

Исходя из представленных данных можно считать патогенетически оправданным и клинически целесообразным применение отечественного иммуномодулятора РНК в комплексной терапии больных с наличием ХГ на фоне ПВИ, а дозу 1.5 г/сутки (по 2 капсулы 3 раза в день/более предпочтительней) [16]. Следует также подчеркнуть, что при лечении РНК нами не наблюдалось каких-либо побочных эффектов от его применения. Переносимость препарата больными хорошая, а достигнутые результаты лечения ПВИ вполне обнадеживающие.

Иммуноактивный препарат РНК оказывает четко выраженное иммунокорригирующее действие у больных с ПВИ, которое проявляется нормализацией фагоцитарной активностью моноцитов (ФАМ) периферической крови, что свидетельствует о восстановлении исходно сниженной функциональной активности макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС).

Оптимальной дозой РНК для взрослых является 1,5 г препарата в сутки (по 2 капсулы 3 раза в день после еды) в течении 2 недель подряд. При дозировке 0.25 г РНК 4 раза в день (суточная доза 1,0 г) иммунокорригирующий эффект препарата менее значителен, в частности у больных ПВИ сохраняется достоверное снижение индекса переваривания (ИП) ФАМ, что может быть расценено как свидетельство незавершенности фагоцитоза, а, следовательно, неполного восстановления функциональной активности МФС.

Выводы. 1. В клиническом плане ведение больных ХГ на фоне ПВИ с применением РНК способствует снижению выраженности и даже полной ликвидации у части пациентов клинической симптоматики, характерной для данного синдрома: общей слабости, недомогания, повышенной утомляемости, субфебрилитета, першения в горле, снижение памяти на текущие события и т.д. При этом оптимальный клинический эффект также достигается при использовании РНК в суточной дозировке 1,5 г в течение 14 дней подряд. 2. При проведении диспан-

серного наблюдения установлено, что в течение ближайших 3-х месяцев после завершения лечения РНК в группе больных с ВЭБ, получавших по 1.5 г препарата в сутки частота эпизодов ОРВИ и ангин, а также клинически манифестных случаев обострения хронической очаговой инфекции в ротоглотке (фарингит, тонзил-лит) в среднем в 4,75 раза меньше, чем у больных, которые получали только средства симптоматической терапии и в 1,63 раза ниже по сравнению с группой пациентов, которым РНК вводился в суточной дозировке 1,0 г. Это подтверждает целесообразность назначения РНК в суточной дозировке 1,5 г. 3. Исходя из данных клинического и лабораторного (иммунологического) обследования можно считать патогенетически обоснованным и клинически целесообразным при проведении иммунокоррекции и иммунореабилитации взрослых больных с хроническими патологическими процессами в печени на фоне ПВИ назначать им в качестве иммуноактивного препарата РНК по 2 капсулы 3 раза в день (1,5 г в сутки) в течение 14 дней. 4. Поскольку нами выявлен четко выраженный имунокорригирующий эффект РНК в отношении МФС, в дальнейшем можно считать перспективным исследование влияния данного препарата на цитокиновый профиль и интерфероновый статус больных ХГ на фоне ПВИ.

Литература:

1. *Буеверов А. О., Буеверова Е. Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 89–96. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96. Bueverov A. O., Bueverova E. L. The evolution of ideas about medicinal liver damage. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;163(3): 89–96. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96*
2. *Глазачев О. С., Дудник Е. Н., Загайная Е. Э. Медикаментозная терапия пациентов с синдромом хронической усталости. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017;117(4)40–44. Glazachev O. S., Dudnik E. N., Zagaynaya E. E. Drug therapy for patients with chronic fatigue syndrome. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017:117(4): 40–44. (In Russ.)*
3. *Дранник Г.Н., Фролов В.М. Показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных с синдромом повышенной утомляемости и их динамика при иммунокоррекции и иммунореабилитации. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: Сб. научн.трудов. Киев: Луганск: Харьков. 2005;2(65):43-54. 4. Drannik G.N., Frolov V.M. Indicators of the macrophage phagocytic system in patients with fatigue syndrome and their dynamics during immunocorrection and immunorehabilitation. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology: Collection of scientificworks. Kiev: Lugansk: Kharkiv. 2005;2(65):43-54. (In Russ.).*

4. *Зурочка В.А., Забков О.И., Добрынина М.А. и др. Иммунологические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии у больных хронической вирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр. Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):338–346. 5. Zurochka V.A., Zubkov O.I., Dobrynina M.A. et al. Immunological criteria for the effectiveness of complex etiopathogenetic therapy in patients with chronic viral infection associated with Epstein–Barr virus. Infection and immunity. 2020;10(2):338–346. (In Russ.).*
5. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):85-115. Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):85-115 (in Russian). DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.*
6. *Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная ин-фекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. Ле-чащий врач. 2018; 4:90-95. Izvekova I.Ya., Mihaylenko M.A., Krasnova E.I. Cytomegalovirus infection in the practice of a doctor: a modern algorithm for di-agnosis and treatment. Lechaschiy Vrach. 2018;4:90-95. (In Russ.). URL: https://www.lvrach.ru/2018/04/15436945/.*
7. *Исаков В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И., Архипов Г.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций. Клиническая иммунология, аллергология, инфекционные болезни. Вестник Новгородского государственного университета 2019;3(115):31-35. Isakov V.A., Isakov D.V., Arkhipova E.I., Arkhipov G.S. Diagnostics and treatment of herpesvirus infections. Clinical immunology, allergology, infectious diseases. Bulletin of Novgorod State University. 2019;3(115):31-35. (In Russ.).*
8. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. и др Современное пред-ставление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;12(148):98–109. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Seliverstov P. V. et al. Current understanding of liver fi brosis and approaches to its treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Eksp Klin Gastroenterol. 2017;12(148):98–109. (In Russ.).*
9. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н. и др. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5):29–41. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41 Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Jadhav S.N. et al. Systemic infl ammation and non-alcoholic fatty liver disease. Eksp Klin Gastroenterol. 2019;165(5):29–41. DOI: 10.31146 / 1682–8658ecg-165–5–29–41. (In Russ.).*

10. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственныепоражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая га-строэнтерология. 2020:174(2):29-54. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., et al. Medicinal liver damage in adults. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;174(2):29-54. (In Russ). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.*
11. *Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев. Морион.2002. p.160. Lapach S.N., Gubenko A.V., Babich P.N. Basic principles of application of statistical methods in clinical trials. Kyiv. Morion.2002. p.160. (In Russ).*
12. *Неверов В.А., Демиденко Т.П., Васильев В.В. Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть III Российский семейный врач. 2018;22(1):5–11. Neverov VA, Demidenko TP, Vasiliev VV. Herpes virus infections caused by lymphotropic viruses (EBV, CMV, HHV-6,HHV-7, HHV-8). Part III. Russian Family Doctor. 2018;22(1):5-11. (In Russ). doi 10.17816/RFD201815-11.*
13. *Неверов В.А., Демиденко Т.П., Васильев В.В. Герпесвирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть IV Российский семейный врач. 2018;22.(2):5–13. Neverov V.A., Demidenko T.P., Vasiliev V.V. Herpes virus infections caused by lymphotropic viruses. Part IV Russian Family Doctor. 2018;22(2):5-13. (In Russ). doi 10.17816/RFD201825-13.*
14. *Фролов В.М., Пересадин Н.А. Нуклеинат натрия как иммуноактивный препарат: фармакологическое действие и клиническое применение. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммуно-логии: Сб.научн. трудов. Киев. Луганск.1995;3(5):17-36. 15. Frolov V.M., Pe-resadin N.A. Sodium nucleinate as an immunoactive drug: pharmacological action and clinical application. Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology: Collection of scientific works. Kiev. Lugansk.1995;3 (5):17-36. (In Russ).*
15. *Фролов В.М., Векслер Х.М., Пересадин Н.А. Влияние нуклеината натрия на макрофагально-моноцитарную фагоцитирующую систему в эксперименте. Экспериментальная и морфологическая характеристика патологических процессов. Сб.научн. работ. Рига: ЗинатХ. 1989;116-120. Frolov V.M., Veksler H.M., Peresadin N.A. The effect of sodium nucleinate on the macrophage-monocyte phagocytic system in the experiment. Experimental and morphological characteristics of pathological processes. Collection of scientific works'. Riga: Zinatne, 1989:116-120. (In Russ).*

16. *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Векслер Х.М. Клиническая эффективность и иммуномодулирующая активность нуклеината натрия при вирусном гепатите, патогенез и терапия инфекционных болезней. Сб.научн. работ. Рига: Звайгзне. 1990; 126-132. Frolov V.M., Peresadin N.A., Wexler H.M. Clinical efficacy and immunomodulatory activity of sodium nucleinate in viral hepatitis. pathogenesis and therapy of infectious diseases. Sat.sci. works'. Riga: Zvaigzne, 1990:126-132. (In Russ).*
17. *Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных. Лабораторное дело. 1990;9:27-29. Frolov V.M., Peresadin N.A., Gavrilova L.A. Determination of phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients. Laboratory business. 1990;9:27-29. (In Russ).*

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХЛАМИДИЯ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТРОПАТИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Позняк А.Л., Бойко Э.В., Сидорчук С.Н., Рикун О.В., Молчанов О.В., Нуралова И.В.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ,
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *Сложности клинико-лабораторной диагностики, хламидия-индуцированной артропатии обусловлены полиморфизмом клинической картины, а также высокой стоимостью полноценного обследования. При обследовании данной категории пациентов рекомендуется использование нескольких методов. Учитывается наличие связи развития суставного синдрома с урогенитальной патологией (острой или хронической) и/или конъюнктивитом, поражением кожи и/или слизистых оболочек. Наиболее информативным клиническим материалом пациентов является эякулят. Поражение суставов при мочеполовой хламидийной инфекции чаще наблюдается по типу моноартрита (43,1%), реже олиго- (35,4%) и полиартрита (21,5%). C.trachomatis у пациентов с артропатией часто встречается в ассоциации с B. fragilis, M. hominis и U. urealyticum. Хламидия-индуцированную артропатию необходимо рассматривать как одну из распространенных форм мочеполового хламидиоза.*

Ключевые слова: *реактивный артрит, спондилоартропатия, урогенитальный хламидиоз, диагностика, Chlamydia trachomatis.*

Хроническая урогенитальная хламидийная инфекция, вызывает весьма широкий спектр осложнений, связанных с диссеминацией C.trachomatis из первичного очага инфекции в отдаленные органы. Это ведет к развитию серьезных заболеваний как генитальной, так экстрагенитальной локализации, таких как: бесплодие, патология беременности, офтальмохламидиоз, перигепатит, хламидия-индуцированная артропатия и др. [6]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике хламидийной инфекции, единого алгоритма клинико-лабораторного обследования пациентов с патологией суставов, ассоциированной с C. trachomatis в настоящее время нет [4,5,9]. Хламидия-индуцированная артропатия (ХИА) является наиболее распространенной урогенитальной формой реактивной артропатии [1-3]. Под этим термином предлагается понимать любую патологию суставов и/или позвоночника, ассоциированную с хламидийной инфекцией: артралгии и боли в области позвоночника, энтезопатии и энтезиты, артриты, сакроилеит и спондилит. Данное название объединяет известные ранее термины: реактивный артрит, синдром и болезнь Рейтера, SARA (sexually-associated reactive arthritis) – сексуально приобретенный артрит, BASE-синдром (B27, sacroiliitis, exstraarticular inflammation) – B27, сакроилеит, экстрасуставные проявления, учитывая единый этиологический фактор, объединяющий патологию скелета различной локализации. Спондилоартриты – наиболее распространенная форма реактивной артропатии, когда у больного поражаются и периферические суставы, и позвоночник [7-9].

Цель исследования. Создание эффективного алгоритма комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов с патологией суставов на фоне хламидийной инфекции.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного, микробиологического и иммуногенетического обследования пациентов в период с 1998 г. по 2022 г. Обследовано 230 мужчин с мочеполовой хламидийной инфекцией в возрасте от 18 до 48 лет. В опытную группу обследованных пациентов включали лиц, у которых была диагностирована микст-хламидийная инфекция (n=130), так как монохламидиоз диагностировался редко.

Для установления диагноза «хламидия-индуцированная артропатия» исключали любую другую причину болей в суставах. При диагностике ХИА учитывали наличие связи развития суставного синдрома с урогенитальной патологией (острой или хронической) и/или конъюнктивитом, поражением кожи и/или слизистых оболочек. Учитывалось вовлечение в патологический процесс суставов преимущественно нижних конечностей, лестницеобразный тип поражения,

наличие энтезопатий. Продолжительность суставного синдрома до включения в исследование в среднем составила 1±0,6 года. Предшествующую урогенитальную патологию на момент включения в исследование имели 80% пациентов, 20% – указывали на наличие болезней мочеполовой сферы в анамнезе.

Для диагностики мочеполовых инфекций применялись следующие лабораторные методы: полимеразно-цепная реакция (ПЦР), культуральный метод, иммуноферментный анализ (ИФА), а также прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) с моноклональными антителами. В качестве клинического материала использовался соскобный материал из уретры, секрет предстательной железы и эякулят. Дополнительно с целью изучения распространенности в организме пациентов изучаемых микроорганизмов нами исследовались центрифугат мочи, соскобы со слизистой ротоглотки, прямой кишки и конъюнктивы. Кроме того, выявление возбудителей ИППП проводили в периферической крови, синовиальной жидкости из пораженных суставов, а также в биоптатах синовиальной оболочки суставов и лимфоузлов.

Результаты и обсуждение. Изучение у обследованных лиц структуры общеклинических синдромов выявило ряд особенностей. У данной категории больных диагностировался синдром общей инфекционной интоксикации (90,8%), синдром «сухого глаза» (95%), иммунодефицит (90,8%), дисбактериоз кишечника (95,8%), а также проктосигмоидит (67,5%), генерализованная лимфаденопатия (65,8%), анемия (52,5%) и хронический фарингит (40,8%). У 30,8% больных наблюдался паховый лимфаденит, а у 52,5% астеновегетативный синдром и другие психосоматические расстройства (15,8%). Почти у половины таких больных (42,5%) выявлялись маркеры хламидий в периферической крови. И все же доминирующим был суставной синдром (артралгии, артриты). Наши наблюдения за больными с данной патологией выявили его у всех пациентов в периоде обострения заболевания. Именно он являлся причиной обращения пациентов за медицинской помощью.

Анализ клинических форм суставных поражений проведен нами у 120 больных. При этом оценивалось количество пораженных суставов, локализация поражения, а также особенности суставного синдрома.

Наиболее часто у пациентов наблюдается моноартрит (43,1%, n=56), реже встречались олиго- и полиартрит, 35,4% (n=46) и 21,5% (n=28) соответственно. Наиболее поражаемым являлся коленный сустав. Как показали наши наблюдения, в дебюте заболевания в патологический процесс вовлекались только суставы нижних конечностей, в большей степени коленные и голеностопные, и в меньшей степени – тазобедренные и суставы стопы. Практически не наблюдались поражения суставов верхних конечностей.

Наиболее типичными проявлениями патологии мочеполовых органов у больных с ХИА были хронический простатовезикулит (52,5%) и хронический простатит (24,2%). В то же время такие заболевания как уретрит (6,7%), эпиди-

димит (5,8%), орхоэпидидимит (2,5%) встречались значительно реже. Следует отметить, что у пациентов с артропатией также диагностировались цистит (5,1%) и пиелонефрит (3,3%), характеризующие восходящий путь распространение инфекции. Патология мочеполовых органов проявлялась дизурическим синдромом (82,5%), расстройствами половой функции (75,8%), психосоматическими расстройствами (90%) и болевым синдромом (24,2%).

Результаты изучения этиологической структуры у пациентов с артропатией представлены в табл. 1 и рис.1.

Таблица 1.

Частота обнаружения возбудителей ИППП в различных клинических материалах у пациентов с артропатией (%)

Клинические материалы пациентов, n=120	Возбудители			
	C. trachomatis	M. hominis	U. urealyticum	B. fragilis
Мазки крови и лейкоконцентрата	42,2	11,8	10,9	47,9
Соскобы из уретры	54,6	15,9	13,4	45,4
Секрет предстательной железы	73,1	24,4	19,3	55,5
Эякулят	66,4	22,7	19,3	63,1
Центрифугат мочи	57,9	26,9	23,5	66,4
Соскобы из ротоглотки	38,7	-	-	78,2
Соскобы из прямой кишки	68,1	16,8	17,6	100,0
Соскобы из конъюнктивы	47,9	7,56	-	-
Синовиальная жидкость	69,4	9,68	19,4	58,1
Биоптаты синовиальной оболочки	70,9	11,3	19,4	62,9
Биоптаты из лимфоузлов	38,9	22,2	11,1	55,6

Наиболее информативным клиническим материалом у пациентов с артропатией являлся эякулят. Наиболее часто в материалах из мочеполовых путей обнаруживались хламидии (66,4%) и бактероиды (63,1%). Однако мочеполовая инфекция в виде монохламидиоза протекала лишь у 2,5% пациентов. В остальных случаях она диагностировалась как микст-ИППП. У 22 пациентов (18,3%) этиологию заболевания выяснить не удалось. Наиболее часто хламидии ассоциировались с патогенными формами бактероидов (37,5%), с микоплазмами (8,3%), с уреаплазмами (8,3%), а также с сочетаниями мико-

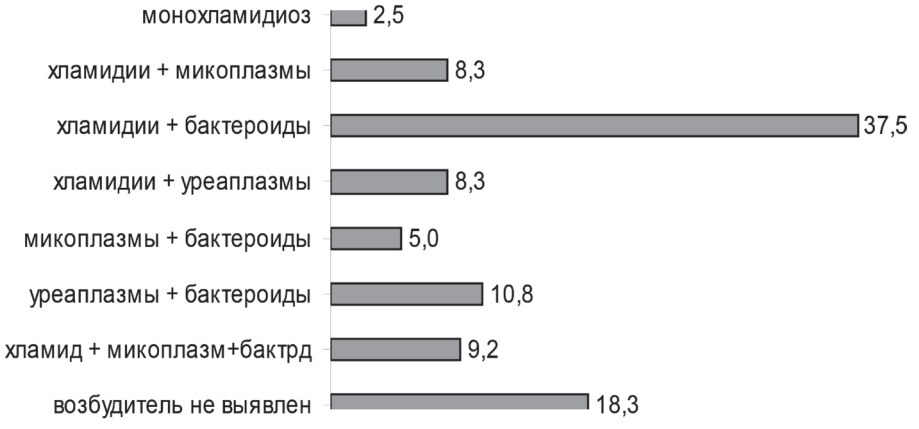


Рис.1.
Этиологическая структура мочеполовой инфекции у обследованных пациентов (%)

плазм и бактероидов (9,2%). Результаты исследований позволили установить, что у всех пациентов имеется мочеполовая инфекция с участием хламидий. Интересен тот факт, что на фоне хламидемии возбудители (чаще хламидии и бактероиды) обнаруживались в пораженных суставах. В суставной жидкости также преобладала микст-инфекция (62,9%). При этом в состав ассоциаций чаще входили хламидии и бактероиды.

Дополнительно нами проведены исследования по выяснению возможного патогенетического значения микробной антигенемии (бактериемии) у больных с артропатией. Исследовали мазки периферической крови, лейкоконцентрат венозной крови и ее сыворотку. Посев крови на стерильность проводили только тем больным (52,1%), у которых наблюдалась субфебрильная температура и выраженная клиническая картина синовита коленных суставов. У этих же больных проводили культуральные исследования с целью выделения хламидий, микоплазм и уреаплазм, а также определение их антибиотикочувствительности. Всего было обследовано 119 пациентов. С целью выявления патогенных форм бактероидов кровь от больных засевали на жидкие селективные среды, а также подвергали их культивированию в специальных анаэростатах в условиях бескислородных газовых смесей в течение 10-14 сут. Для экспресс-диагностики возбудителей в лейкоцитах крови (на мазках крови) использовали прямой иммунофлуоресцентный метод, а в лейкоконцентрате - ПЦР. Результаты сравнительных исследований представлены на рис. 2.

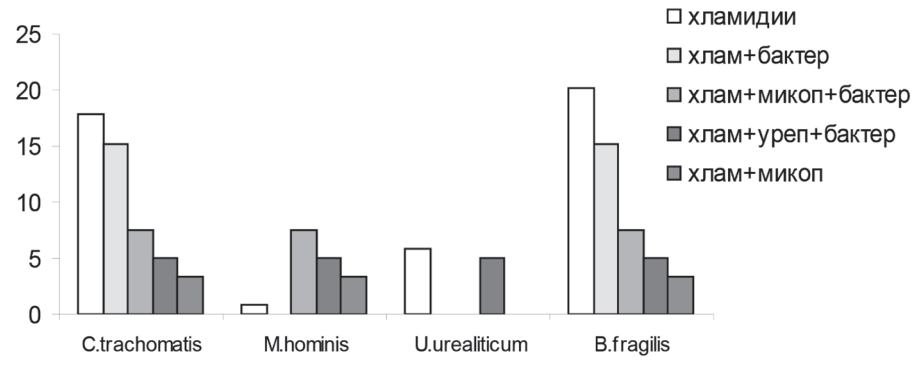


Рис.2.
Частота обнаружения в крови различных возбудителей у пациентов с артропатией (%)

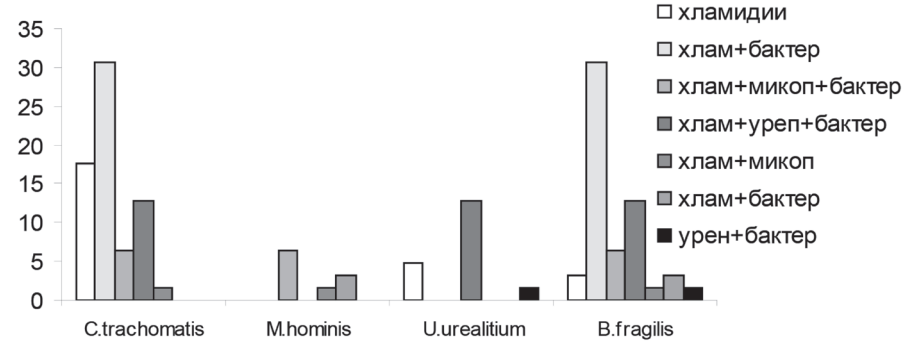


Рис.3.
Частота обнаружения хламидий, микоплазм, уреаплазм, бактероидов и их ассоциаций в синовиальной жидкости у пациентов с артропатией (%)

Из представленных материалов следует, что маркеры различных бактерий в крови были обнаружены у 69,7% пациентов. При этом маркеры хламидий были диагностированы у 42,9%, микоплазм – у 11,8%, уреаплазм – у 10,9%, а бактероидов – у 47,9% пациентов. Моноинфекция выявлялась значительно реже. В то же время, изучение структуры и частоты обнаружения микробных ассоциаций показало, что хламидии в сочетании с бактероидами встречались у 15,1%, хламидии с микоплазмами и бактероидами – у 7,56%, хламидии с уреаплазмами и бактероидами – у 5,04%, хламидии с микоплазмами – у 3,36% боль-

ных. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что бактериемия была характерна для большинства (69,8%) больных. Она встречалась как в виде моноинфекции (38,7%), так и в виде смешанной инфекции (31,1%). Чаще всего она вызывалась хламидиями (17,8%) и бактероидами (20,2%). В обнаруженных в крови микробных ассоциациях чаще присутствовали хламидии (31,1%) и бактероиды (27,7%), и в меньшей степени – микоплазмы и уреаплазмы.

С точки зрения уточнения патогенеза заболевания заслуживают внимания результаты исследования синовиальной жидкости у больных с артропатией (рис.3).

Маркеры C. trachomatis в синовиальной жидкости выявлялись у 69,4% больных. В качестве моно-инфекции ее обнаруживали всего лишь у 17,7%, а в качестве ассоцианта с другими видами возбудителей – у 51,6% пациентов. Самостоятельно M. hominis диагностировали у 9,68%, а в ассоциациях – у 8,05% больных. U. urealyticum идентифицировали в 2 раза чаще, в основном, в виде микробных ассоциаций и реже, как моноинфекцию. Бактероиды обнаруживали в синовиальной жидкости у подавляющего количества больных (58,1%), значительно чаще в составе микробных ассоциаций (54,8%), и реже – в виде монокультуры (3,23%).

В синовиальной жидкости больных чаще всего обнаруживались маркеры хламидий, но они реже поддавались культивированию. При этом сроки выявления C. trachomatis на перевиваемой культуре клеток существенно удлинялись (2-4 недели). В связи с этим можно предположить, что проникающие в суставы хламидии под воздействием иммунных факторов макроорганизма приобретают персистирующую форму. Однако они при этом не теряют способности к экспрессии своих антигенов с последующим развитием у пациентов с определенной генетической предрасположенностью иммунных (в том числе воспалительных) реакций.

Выводы. Таким образом ХИА у мужчин молодого возраста характеризуется следующими особенностями. Прежде всего, необходимо отметить, что у таких больных хламидии, которые диагностируются в мочеполовом тракте, обнаруживаются преимущественно в ассоциациях с уреаплазмами, микоплазмами, а также с представителями патогенной анаэробной микрофлоры (B.fragilis). Причем, возбудители мочеполовой инфекции имеют выраженную склонность к диссеминации в организме таких пациентов. Полученные результаты сопоставления данных по обнаружению возбудителей ИППП в мочеполовом тракте и пораженных суставах позволяет утверждать, что у большинства больных резервирование хламидий и других микроорганизмов в суставах реализуется после их гематогенного заноса клетками крови. Наиболее значимыми в этиопатогенезе артропатии являются ассоциации хламидий с бактероидами, в меньшей степени - с микоплазмами и уреаплазмами. В остром периоде заболевания в клинической картине поражений органов мочеполового тракта преобладают симптомы хронического простатита и проста-

товезикулита, которые характеризуются дизурическим, психосоматическим, болевым синдромами, а также синдромом половых расстройств. Структура общеклинических основных синдромов у данных пациентов схожа с таковой у лиц с распространенными формами хламидийной инфекции. Основным клиническим синдромом у таких больных в периоде обострения является артралгический, который проявляется преимущественно в виде моно- и олигоартритов с выраженной тенденцией к преимущественному поражению суставов нижних конечностей. Полученные данные позволяют с известной степенью вероятности рассматривать артропатию как одну из распространенных форм мочеполового хламидиоза.

Современным направлением в лабораторной диагностике хламидийной инфекции становится комплексный подход, когда используется сочетание различных диагностических тестов для скрининга и подтверждения инфекции. Главной задачей является выявление инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и, следовательно, их осложнений. В соответствии с этим следует учитывать наличие ИППП у любого человека с подозрением на реактивный артрит, особенно если у него также есть симптомы или признаки, указывающие на ИППП.

Литература:

1. *Бадокин В.В. Диагностика и лечение реактивных артритов // Медицинский совет.- 2014.- №5.- С.100-106.*
2. *Белов Б.С., Муравьева Н.В., Эрдес Ш.Ф. Современные подходы к диагностике и терапии реактивных артритов / Эффективная фармакотерапия.- 2022.- № 18.- С.26-33.*
3. *Бургасов О.А., Ющук Н.Д., Погорельская Л.В. и соавт. К дифференциальной диагностике артритов псевдотуберкулезной и хламидийной этиологии // Терап. арх. 2010. - № 11.- С. 53-57.*
4. *Варонько И.А. Анализ клинической картины реактивных хламидия-индуцированых артропатий / И.А. Варонько // Наследственные нарушения соединительной ткани: сборник материалов I Республиканской научно-практической конференции, Гродно, 20 ноября 2015 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», 2-я кафедра внутренних болезней ред.: В.Н. Снитко, Т.А. Виноградова. – Гродно, 2015. – С. 3-12.*
5. *Ветошкин А.А. Хламидийная инфекция как фактор риска развития осложнений после хирургического лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний и травм крупных суставов / А.А. Ветошкин, Л.Б. Дрыгина, А.Л. Позняк // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2012.- №1.- С. 55-61.*

6. *Пашко Ю.П. Гематогенный путь распространения C. trachomatis у пациентов с урогенитальным хламидиозом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2010. - 23 с.*
7. *Сорока Н.Ф., Полещук Н.Н., Дубень С.А. и др. Алгоритм комплексной клинической и лабораторной диагностики реактивных хламидия-индуцированных артропатий.- БГМУ, Минск.- 2007.- 13с.*
8. *Carlin E., Marzo-Ortega H., Flew S. British Association of Sexual Health and HIV National Guideline on the Management of Sexually Acquired Reactive Arthritis / Int J STD AIDS.2021 Oct;32(11):986-997.*
9. *Luccino B., Spinelli F.R., Perricone C. et al. Reactive arthritis: current treatment challenges and future perspectives / Clin Exp Rheumatol 2019; 37; 1065–1076.*

ОРГАНИЗАЦИЯ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ КЛЕЩАМИ, У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ: ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Сидорчук С.Н., Крумгольц В.Ф., Карякин С.С.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *Природно-очаговые трансмиссивные инфекции, передающиеся клещами, имеют серьезную эпидемиологическую значимость, наносят значительный экономический и социальный ущерб и представляют огромную проблему для здравоохранения и медицинской службы Вооруженных Сил РФ.*

В статье изучены установочные документы по проведению медикаментозной профилактики клещевых инфекций в РФ. Проведен медико-статистический анализ данных годовых отчетов работы инфекционных отделений военно-медицинских организаций МО РФ за период 2014–2021 гг. Определены задачи по повышению уровня экстренной профилактики клещевых инфекций для существенного снижения заболеваемости в ВС РФ.

Ключевые слова: *экстренная профилактика, клещевые инфекции, организация, Вооруженные силы.*

Инфекции, передающиеся клещами, имеют широкое распространение в мире и отличаются большим этиологическим разнообразием (вирусы, бакте-

рии, риккетсии, простейшие) [1, 12]. В настоящее время в нашей стране сохраняется напряженная эпидемиологическая обстановка по клещевому энцефалиту (КЭ), иксодовому клещевому боррелиозу (ИКБ), а также клещевому риккетсиозу (КР) [6,9]. Специалисты отмечают расширение ареала обитания клещей – переносчиков инфекций, перманентный рост численности клещей в пригородных и формирующихся антропургических очагах, а также увеличение числа обращений по поводу присасывания клещей. Среднее количество обращений за медицинской помощью в РФ по поводу присасывания клещей за 2014-2021 гг. составило 347±33 тыс. на 100 тыс. населения [6,8]. Рост заболеваемости в последние годы, в частности КЭ, зафиксирован в ряде субъектов РФ. Во время эпидемии новой коронавирусной инфекции заболеваемость снизилась – в 2020 г. зарегистрировано 967 случаев клещевого вирусного энцефалита (0,66 на 100 тыс. населения, что в 2 раза ниже, чем в 2019 г.), в 2021 г. зарегистрировано 1010 случаев [6].

В Вооруженных Силах РФ заболеваемость КЭ военнослужащих в последние годы колебалась от 0,5 до 2,12, а ИКБ – от 0,4 до 5,7 на 100 тыс. военнослужащих, что свидетельствует о эффективности проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий [2]. Однако, на наш взгляд, данные цифры не в полном объеме отражают положение дел.

Значимость инфекций, передаваемых клещами, определяется возможными смертельным исходом, инвалидностью, переходом в хроническую форму, а также очень высокой стоимостью лечения. Экономический ущерб, нанесенный только ИКБ в 2020 году, составил 598 601,6 тыс. рублей [6].

Цель исследования. На основании анализа установочных документов по проведению медикаментозной профилактики клещевых инфекций в РФ, изучения организации медицинской помощи военнослужащим, пострадавшим от присасывания клещей, в военно-медицинских подразделениях, частях и организациях, определить задачи по повышению уровня экстренной профилактики клещевых инфекций для существенного снижения заболеваемости в ВС РФ.

Материалы и методы. Материалом для настоящего исследования послужили медико-статистический анализ данных годовых отчетов работы инфекционных отделений военно-медицинских организаций (ВМО), а также аналитическое исследования по изучению нормативно-правовых документов, регламентирующих проведение мероприятий по медикаментозной профилактике клещевых инфекций в РФ. Работа выполнена в рамках индивидуальных заданий в период откомандирования врачей-специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и ВМО центрального подчинения в составе групп усиления терапевтического профиля в воинские части (учебные центры) и ВМО военных округов (ВО), Северного флота (СФ) с целью обеспечения эффективной работы медицинской службы по снижению инфекционной заболеваемости личного состава ВС РФ.

Анализ установочных документов по проведению медикаментозной профилактики клещевых инфекций в РФ.

Мероприятия по профилактике клещевых инфекций регламентированы Санитарными правилами и нормами, Методическими указаниями, утвержденными Главным государственным санитарным врачом РФ [12] и Методическими указаниями «Диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у военнослужащих МО РФ», утвержденными начальником ГВМУ МО РФ [2].

На территории субъектов РФ разработаны целевые программы или комплексные планы по профилактике клещевых инфекций, утвержденные органом исполнительной власти субъекта РФ. Комплексные планы разрабатываются органами, осуществляющими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, при участии ветеринарных служб в субъекте РФ, органов исполнительной власти в области охраны здоровья граждан. Аналогичные комплексные планы разрабатываются для административных территорий субъекта РФ [10, 11].

Для предупреждения возникновения или развития тяжелого течения заболевания КЭ используется специфическая серопрофилактика: введение в течение 48-72 часов после присасывания клеща иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита внутримышечно из расчета 0,1 мл / кг массы тела (не более 8 мл).

Согласно СанПиН 3.3686-21 [12] экстренная профилактика показана в случае обнаружения антигена вируса КЭ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и (или) РНК вируса КЭ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у непривитых против КЭ, у лиц, получивших неполный курс прививок, имеющих дефекты в вакцинальном курсе, не имеющих документального подтверждения о профилактических прививках. Кроме того, экстренная профилактика может не выполняться пострадавшим (доставившим клеща или его фрагменты для исследования), так как лаборатории медицинских организаций не имеют молекулярно-генетической (ПЦР) диагностики и/или не имеют в наличии иммуноглобулин человека против КЭ, а также при позднем обращении пациентов или, когда получение результата исследования клеща возможно только спустя 72 часов от момента присасывания. А также соответственно не подлежат проведению бесплатной экстренной иммунопрофилактики КЭ в государственной системе оказания медицинской помощи лица, не доставившие клеща для проведения лабораторных исследований.

Основной причиной формирования вышеуказанных требований к контингенту, для проведения бесплатной экстренной специфической серопрофилактики КЭ в государственных медицинских организациях является экономический фактор (высокая стоимость введения иммуноглобулина человека против КЭ при достаточно большом круге пострадавших от иксодовых клещей). Но и

тактика максимального охвата пострадавших иммуноглобулино-профилактикой является трудновыполнимой и неоправданной с медицинской точки зрения. Практика показывает, что число пострадавших от присасывания, инфицированным вирусом, клещом людей и реально нуждающихся в пассивной иммунизации, не превышает 20% (чаще меньше) от числа обратившихся.

Результаты многолетнего использования в РФ иного подхода, основанного на «адресном» введении иммунопрепарата (предварительное экспресс-тестирование снятых с пострадавших клещей или крови пациентов в период вероятного развития вирусемии и профилактического введения иммуноглобулина только лицам с присасыванием инфицированных вирусом КЭ клещами) показали высокую экономическая эффективность. Но данный подход требует доступности лабораторных методов определения инфицированности клещей возбудителями клещевых инфекций с получением результатов в течение 48-72 часов после присасывания клещей [4,7].

Экстренная химиопрофилактика (превентивное лечение) ИКБ рекомендуется в соответствии с регламентирующими документами только при наличии факта присасывания иксодовых клещей (не позднее 5 суток после присасывания) и выявлении в клеще методом ПЦР генетического материала боррелий. При отрицательном результате исследования клеща (отсутствие ДНК боррелий), пострадавшим от присасывания пациентам во многих регионах России предлагается диспансерное наблюдение в течение 1 месяца с ежедневной термометрией (утром и вечером) и оценкой кожи пациента (появление мигрирующей эритемы). При этом при невыполнении исследования клеща на ДНК боррелий в качестве профилактики предлагается назначение превентивной антибактериальной терапии и без результатов такого исследования. Для экстренной антибиотикопрофилактики ИКБ у взрослых в России предлагаются следующие схемы [3,5]:

– препараты пролонгированного пенициллина: ретарпен (экстенциллин) в дозе 2,4 млн. МЕ внутримышечно однократно (при отсутствии сведений об аллергической реакции на антибиотики пенициллинового ряда);

– цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) внутримышечно в соответствии с инструкцией по применению препарата, курс 3 дня (при проведении профилактики позже 5 дня от момента присасывания иксодового клеща 3-дневный курс цефалоспоринами дополняется однократным введением ретарпена 2,4 млн. МЕ. Препаратом выбора из группы пероральных цефалоспоринов III поколения является цефиксим по 0,4 г 1 раз в сутки в течение 5 дней;

– амоксициллин по 0,5 г 3 раза в сутки, в течение 5 дней или амоксиклав по 0,625 г 3 раза в сутки на протяжении 5 дней;

– доксициклин по 0,1 г 1 раз в сутки в течение 5 дней; при назначении терапии позже 5 дня от момента присасывания клеща (но не позднее 10 дня) курс приема продлевается до 10 дней.

Основные недостатки вышеуказанных подходов к антибиотикопрофилактике боррелиозов следующие:

Фактором риска является не только факт присасывания клеща, но и «наползание» клеща на тело, раздавливание клеща при удалении его с тела человека или с домашних животных, употребление сырого козьего или коровьего молока). До 50% заболевших ИКБ отрицают факт присасывания клеща. Многие пострадавшие от присасывания клеща удаляют самостоятельно и не сохраняют его для исследования.

Отрицательные результаты при исследовании не всегда означают действительное отсутствие инфекционных агентов в клеще. Даже в не эндемичных районах клещ может оказаться инфицированным. Отсутствие обнаруженных боррелий не означает отсутствие других не диагностированных возбудителей (риккетсий, анаплазм, эрлихий).

На исследование насекомого отводится до 72 часов (на практике результаты исследования клеща могут сообщать и позже).

ИКБ может протекать в латентной форме, когда в течение месяца не будет наблюдаться никаких клинических проявлений.

Таким образом, принятые в настоящее время во многих регионах России положения экстренной медикаментозной профилактики ИКБ либо способствуют увеличению сроков начала антибиотикотерапии, либо лишают часть пострадавших от присасывания инфицированных клещей возможности пройти превентивное лечение в государственных медицинских учреждениях. Проведение исследований клеща на другие патогены (боррелии, риккетсии, эрлихии, анаплазмы) позволяет одновременно осуществлять этиотропную профилактику и этих заболеваний. Но, если лабораторная диагностика таких инфекций как КЭ и ИКБ разработана и применяется во многих регионах РФ, то лабораторная верификация КР, моноцитарного эрлихиоза человека и гранулоцитарного анаплазмоза человека на сегодняшний день на большинстве территорий отсутствует.

Проблемные вопросы организации медицинской помощи военнослужащим, пострадавшим от присасывания клещей в территориальной системе медицинского обеспечения ВС РФ.

Методическое руководство оказанием медицинской помощи военнослужащим, пострадавшим от присасывания клещей, проведения профилактических мероприятий против клещевых инфекций в войсковых частях района ответственности традиционно возлагается на начальников (заведующих) инфекционных отделений, заведующих инфекционными кабинетами военно-медицинских организаций, а также эпидемиологов территориальных центров (отделов) государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Начальники медицинской службы войсковых частей (военных образовательных организаций) ответственны за органи-

зацию проведения плановой вакцинации от клещевого энцефалита контингентов с высоким риском контакта с клещами в процессе учебно-боевой деятельности и в быту. На специалистов территориальных центров (отделов) государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) возлагается организация лабораторного обследования клещей на возбудителей клещевых инфекций, осуществление контроля за полнотой проведения вакцинации (ревакцинации) против КЭ военнослужащих войсковых частей зон ответственности, а также обеспеченности медицинских служб воинских частей средствами экстренной медикаментозной профилактики клещевых инфекций.

На начальников отделений медицинского снабжения возлагается обеспечение структурных подразделений и филиалов ВМО средствами экстренной медикаментозной профилактики клещевых инфекций. Войсковые части зон ответственности ВМО снабжаются вышеперечисленными препаратами для экстренной медикаментозной профилактики клещевых инфекций по линии центров обеспечения медтехникой и имуществом (ЦОМТИ) ВО.

На наш взгляд, трудности работы медицинской службы ВС РФ в вопросе медикаментозной профилактики инфекций, передающихся клещами, у военнослужащих связаны со следующими факторами:

1. Имеются существенные недостатки в полноте, достоверности и своевременности учета пострадавших от нападения клещей. Приложение № 8 (к главе 21) Руководства по медицинскому обеспечению Вооруженных Сил Российской Федерации на мирное время (утверждено и введено в действие с 1 января 2017 года приказом заместителя Министра обороны Российской Федерации от «25» ноября 2016 года № 999 дсп) определяет Перечень основных заболеваний и травм, подлежащих стационарному лечению до определившегося исхода в военно-медицинских подразделениях, частях и организациях. В медицинском пункте, имеющем в штате врачебный состав с лазаретом (срок лечения – до 7 суток), в медицинской рота воинской части (срок лечения – до 14 суток) предусмотрено оказание медицинской помощи пострадавшим при присасывании (укусе) клеща.

В случае присасывания клеща военнослужащий обращается за медицинской помощью в военно-медицинское подразделение (штатную медицинскую службу), часть или организацию территориальной системы медицинского обеспечения. В соответствии с МКБ-10 в рубриках W50-W64 – Воздействие живых механических сил под кодом W57 рассматривается «Укус или ужаливание неядовитым насекомым и другими неядовитыми членистоногими». Рубрики Z00-Z99 предназначены для тех случаев, когда в качестве «диагноза» или «проблемы» указаны не болезнь, травма или внешняя причина, относящиеся к разделам A00-Y89, а иные обстоятельства. Такое положение может возникнуть в основном в двух случаях:

а) Когда человек, в данное время необязательно являющийся больным, обращается в учреждение здравоохранения с какой-либо специальной целью, например, для получения незначительной по объему помощи или для обслуживания в связи с текущим состоянием: в качестве донора органа или ткани, для профилактической вакцинации или обсуждения проблемы, которая сама по себе не вызвана болезнью или травмой.

б) Когда имеют место какие-либо обстоятельства или проблемы, влияющие на здоровье, однако в данный момент сами по себе не являющиеся болезнью или травмой. Такие факторы могут быть обнаружены в ходе обследований состояния здоровья населения, во время которых индивид может быть болен или здоров; они также могут быть зарегистрированы как дополнительные обстоятельства, которые следует иметь в виду при обращении за помощью по поводу какого-либо заболевания или повреждения.

Этот класс содержит блок Z20-Z29 – Потенциальная опасность для здоровья, связанная с инфекционными болезнями.

Z29 – Необходимость других профилактических мер

Z29.1 – Профилактическая иммунотерапия. Введение иммуноглобулина

Z29.2 – Другой вид профилактической химиотерапии. Химиопрофилактика. Введение антибиотиков с профилактической целью.

Анализ годовых отчетов работы инфекционных отделений ВМО данные коды не выявил, что свидетельствует о недостатках в учете лиц, пострадавших от нападения клещей.

2. В ВС РФ отсутствует единое положение по организации экстренной профилактики инфекций, передающихся клещами. Не определен общепринятый алгоритм действий медицинских работников воинских частей при присасывании клеща у военнослужащих.

Данное обстоятельство приводит к изданию большого количества дублирующих приказов и указаний (Приказ командующего войсками «О профилактике вирусного клещевого энцефалита среди личного состава воинских частей и учреждений, дислоцированных на территории военного округа»; Приказ начальника ФГКУ «Военный клинический госпиталь» МО РФ «О проведении мероприятий по профилактике, диагностике, медикаментозной профилактике и лечению клещевых инфекций в ФГКУ «ВКГ» МО РФ и прикрепленных воинских частях» и др.). Так, например, в Центральном военном округе (ЦВО) в целях обеспечения стойкого эпидемического благополучия по заболеваемости КЭ военнослужащих войсковых частей и учреждений, дислоцированных на территории военного округа, Приказом командующего войсками ЦВО введен в действие план профилактики КЭ, определены медицинские подразделения, части и организации для развертывания пунктов иммунопрофилактики КЭ на территории военного округа; алгоритмы оказания помощи военнослужащим, пострадавшим от нападения клещей; порядок отчетности (ежемесячный) по

результатам работы пункта иммунопрофилактики КЭ войсковой части (учреждения); порядок отбора проб для лабораторных исследований на КЭ. Однако положение приказа, в части организации работы пунктов иммунопрофилактики не применимы на практике, в первую очередь из-за их удаленности и отсутствия в них диагностической лабораторной базы.

3. ЦГСЭН испытывают трудности по реализации лабораторных исследований в связи с возможностями материально-технического обеспечения. Кроме того, зачастую войсковые части находятся на значительном удалении от ЦГСЭН зоны ответственности, что сказывается на сроках получения результатов исследований клещей на возбудителей заболеваний и делает невозможным принятие решения о своевременной экстренной профилактике. В этой связи исследования клеща проводятся в ближайших вирусологических лабораториях системы гражданского здравоохранения за личные средства или за счет страховки ДМС «Анти-клещ». Хуже обстоит вопрос с отдаленными гарнизонами лаборатории, где отсутствует такая возможность. По-прежнему в повседневной практике отсутствует возможность определять инфицирование клещей полным известным спектром возбудителей инфекционных заболеваний.

4. Во многих случаях экстренная профилактика на догоспитальном этапе не проводится из-за дефицита иммуноглобулина человека против КЭ, а также наличия антибактериальных препаратов.

Выводы. В настоящее время инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, представляют важную медико-социальную проблему, значение которой все больше возрастает по мере выявления новых, ранее неизвестных природно-очаговых болезней, ассоциированных с иксодовыми клещами. Продолжается и усиливается интенсивное антропогенное взаимодействие человека с природными ландшафтами, что расширяет природные очаги клещевых инфекций и увеличивает риск заболевания ими человека при посещении этих очагов. В этих условиях актуальными становятся вопросы профилактики клещевых инфекций у военнослужащих. В целях недопущения случаев заболевания личного состава ВС РФ целесообразно определить задачи медицинской службе ВО (СФ) по повышению уровня профилактики, в том числе экстренной, для существенного снижения заболеваемости в ВС РФ.

Выявленные в ходе выполнения исследования проблемные вопросы позволили выделить основные пути совершенствования оказания помощи при нападении клещей с целью повышению уровня профилактики, в том числе экстренной, для существенного снижения заболеваемости в ВС РФ. Первоочередными задачами являются:

– 100% охват вакцинацией личного состава войсковых частей на эндемичных по клещевому энцефалиту территориях;

– организация полного и однообразного учета случаев обращений за медицинской помощью пострадавших от присасывания клещей;

– определение военно-медицинских организаций, на базе которых в настоящее время возможно проведения исследования клещей на наличие возбудителей клещевых инфекций;

– проработка вопроса взаимодействия с территориальными подразделениями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения;

– организация снабжения военно-медицинских подразделений (частей, организаций) соответствующими медикаментозными препаратами для проведения экстренной профилактики в соответствии с потребностями;

– концепция профилактики должна состоять в обеспечении защиты всего личного состава, проходящего военную службу в эндемичных районах, от всех инфекций, передаваемых клещами.

Предложенные в статье положения должны быть отражены в одном из разделов приказа командующего военного округа (флота) «О территориальной системе медицинского обеспечения военного округа (флота)». Положение по организации экстренной профилактики инфекций, передающихся клещами; алгоритм действий медицинских работников воинских частей при присасывании клеща у военнослужащих целесообразно отразить в переработанных методическим рекомендациям ГВМУ МО РФ «Эпидемиология, диагностика, клиника и профилактика трансмиссивных инфекций, передающихся иксодовыми клещами».

Литература:

1. *Балашов Ю. С. Иксодовые клещи - паразиты и переносчики инфекций. – СПб.: Наука, 1998. – 287 с.*
2. *Диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у военнослужащих МО РФ. Методические указания.- М., ГВМУ МО РФ.- 2018.- 63с.*
3. *Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей / под ред. Ю.В. Лобзина.- СПб, ФГУ «НИИДИ ФМБА».- 2010. - 58 с.*
4. *Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: Автореф. дис. ... д.м.н.– Иркутск, 2008. – 316с.*
5. *Крумгольц В.Ф. Этиотропная терапия и экстренная антибиотикопрофилактика иксодовых клещевых боррелиозов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб, 1999.-26 с.*
6. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.- 340 с.*

7. Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В. Эффективность применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России (обзор полувекового опыта) // Мед. паразитол. и паразитарн. болезни.- 2010.- № 1.- С. 53–59.
8. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 04 февраля 2022 г. № 02/2510-2022-32 «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2021 году».
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 12 мая 2011 года № 53 «Об усовершенствовании эпидемиологического надзора и профилактических мероприятий в отношении клещевого вирусного энцефалита».
10. Приказ Федерального медико-биологического агентства от 13 мая 2022 года № 138 «О совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого вирусного энцефалита в сезон 2022 года среди населения и отдельных групп работающих контингентов, подлежащих обслуживанию ФМБА России».
11. Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 21 марта 2022 года № 176-р «Об организации профилактики клещевого вирусного энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в Санкт-Петербурге».
12. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ВЫЯВЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ PLASMODIUM FALCIPARUM

Соловьев А.И.[1], Арюков А.Р.[1], Гудков Р.В.[1], Капацына В.А.[2], Коваленко А.Н.[1], Романенко В.А.[1]
[1]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
[2]Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина,
Санкт-Петербург

Резюме. *Работа посвящена изучению генетических маркеров лекарственной устойчивости к пириметамину возбудителей тропической малярии Plasmodium falciparum. Представлены результаты разработки метода иден-*

тификации единичного нуклеотидного полиморфизма S108N/T гена PFDHFR возбудителей тропической малярии, с помощью технологии анализа длин рестрикционных фрагментов на основе полимеразной цепной реакции. Показано, что разработанная методика, обеспечивает возможность выявления в биологическом материале мутации 108S/N, как генетического маркера устойчивости возбудителей тропической малярии (P.falciparum) к препарату пириметамин. При проведении исследования методом анализа длин рестрикционных фрагментов с использованием эндонуклеазы Bse1I признаком чувствительности возбудителей к лекарственному препарату служит одиночный бэнд 507 bp. Регистрация на электрофореграмме двух бэндов длиной 329 и 178 bp свидетельствует о лекарственной устойчивости паразитов к приметамину. Выявление при регистрации результатов одновременно трех фрагментов ДНК (507, 329 и 178 bp) может служить признаком персистирования в крови пациента нескольких паразитарных штаммов с различной степенью чувствительности к действию этих противомалярийных препаратов. Разработанная методика может использоваться при проведении клинико-эпидемиологического обследования и изучения закономерностей распространения лекарственной устойчивости малярийных паразитов.

Ключевые слова: *тропическая малярия, Plasmodium falciparum, молекулярно-генетическая диагностика, SNP, S108N/T, PFDHFR, пириметамин.*

Малярия продолжает оставаться бременем для человеческой популяции. По данным ВОЗ ежегодно малярией болеют около 660000 человек, около 330000 погибают. Одной из причин устойчивости паразитарных систем малярии служит широкое распространение штаммов малярийных плазмодиев, резистентных к основным противомалярийным препаратам. В настоящее время в мире широко распространены паразиты, сформировавшие устойчивость к традиционным противомалярийным препаратам, например, таким, как пириметамин. Этот препарат действует на бесполые эритроцитарные формы малярийных плазмодиев, подавляя биосинтез нуклеиновых кислот [5]. Пириметамин ингибирует активность фермента дигидрофолатредуктаза (DHFR) и производство тетрагидрофолата [4], участвующих в биосинтезе фолиевой кислоты (витамин B9) в цитоплазме паразитов. Активная форма витамина B9, тетрагидрофолат (ТГФ), используется микроорганизмами для получения пуриновых азотистых оснований и синтеза собственных нуклеиновых кислот. Замещение аспарагина серином в позиции кодона 108 полипептида DHFR имеет решающее значение для начального развития устойчивости малярийных плазмодиев к пириметамину. Генетический профиль P. falciparum, обладающих клинически значимой резистентностью к пириметамину, наиболее характерен для паразитов, распространенных в Юго-Восточной Азии, Южной Америке, а также в некоторых областях Восточной и Центральной Африки [1,2,3,7,8,9].

Одним из важных направлений борьбы с малярийной инфекцией является поиск эффективных способов выявления генетических маркеров лекарственной устойчивости P.falciparum.

Цель. Разработать методику выявления единичного нуклеотидного полиморфизма S108N/T гена PFDHFR возбудителей тропической малярии, с помощью технологии анализа длин рестрикционных фрагментов на основе полимеразной цепной реакции (PCR–RFLP), пригодной для проведения массовых эпидемиологических обследований. Оценить чувствительность и специфичность метода.

Материалы и методы. Пациенты. Проведено исследование проб венозной крови, полученной от 54 больных, проходивших стационарное лечение по поводу тропической малярии в 2019-2021 годах в ГКИБ им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург). Диагноз тропической малярии был подтвержден паразитологически на основании выявления в препаратах крови Plasmodium falciparum. Уровень паразитемии в пробах составлял от 50 до 5000 паразитарных клеток в 1 мкл крови. Исследования проводились в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Диагностика тропической малярии осуществлялась на основании данных объективного обследования в соответствии с общепринятыми критериями [6,8].

Отбор проб и выделение ДНК. Материалом служила венозная кровь в пробирках с ЭДТА. В работе использовали пробы крови, взятой у пациентов в момент их поступления на стационарное лечение. ДНК из проб крови выделяли стандартным фенол-хлороформным методом с использованием протеиназы К. Клеточный детрит, содержащий ДНК, получали путем центрифугирования 2 мл венозной крови (5000 об/мин, 15 мин). Надосадочную жидкость сливали и добавляли 1мл буфера TES, перемешивали и вновь центрифугировали. Эту процедуру повторяли дважды. Полученный материал разводили в 1 мл TES-буфера и добавляли по 10 мкл протеиназы-К (20мг/мл), после ресуспендирования в каждую пробу добавляли по 25 мкл 10% SDS (до концентрации в растворе 0,5%). После инкубирования при температуре 58°С в течение 2 часов в образцы вносили по 0,5 мл фенола (pH=8), перемешивали на ротаторе в течение 10 мин., центрифугировали (10 тыс. об/мин - 10 мин.). Супернатант отбирали в пробирки, в каждую из которых добавляли по 30 мкл NaCl и по 1мл 96% этанола, интенсивно перемешивали. После центрифугирования (10 тыс. об/мин – 5 мин.) использовали осадок, добавляя к нему по 1 мл 70% этилового спирта. Вновь перемешивали и центрифугировали (10 тыс. об/мин – 5 мин.). Для полного испарения спирта открытые пробирки с пробами инкубировали в течение 20 мин. Содержащий выделенную ДНК осадок, разводили ТЕ буфером (по 50-300 мкл буфера в соответствии с ко-

личеством выделенной ДНК) и растворяли на ротаторе в течение 24 часов. Качественную и количественную оценку выделенной ДНК проводили с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, USA) и в дальнейшем хранили при -20°C.

Генотипирование проводилось методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. При проведении амплификации реакционная смесь для ПЦР включала следующие реактивы: деионизированная вода – 6,0 мкл.; 5x Taq Red буфер (ЗАО «Евроген», Россия) – 2 мкл.; dNTPs (ЗАО «Евроген», Россия) – 1,2 мкл 2,5 мМ; прямой и обратный праймеры – по 0,1 мкл 20 мкМ (табл.1); Taq-ДНК-полимераза (НПО «СибЭнзим», Россия) – 0,2 мкл, 1 U, матрица выделенной ДНК – 0,4 мкл. В работе использовали амплификатор C1000 (BioRad, USA).

Выявление SNP мутаций в полученном после амплификации материале проводили с использованием эндонуклеаз рестрикции, подобранных к нуклеотидным последовательностям точек мутации. В пробы добавляли по 2-5 ед. активности фермента и инкубировали. Образованные в результате рестрикции фрагменты разделяли посредством электрофореза на агарозном геле с использованием электрофоретической камеры Sub-Cell GT. В работе использовали агарозу LE (Thermofisher), разведенную на TBS буфере с добавлением этидия бромида (biotechnology Grade). Размер рестрикционных фрагментов ДНК оценивали с помощью стандартных маркеров длин ДНК (100 bp и DNA Ladder). Учет результатов электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора Vilber Lourmat ECX-20M. Результаты фиксировали с помощью системы гель-документации.

Результаты и обсуждение. На начальном этапе работы с помощью приложения «Blast» сервера NCBI был подобран диагностически значимый фрагмент генома P.falciparum, включающий единичного нуклеотидный полиморфизм S108N/T гена PFDHFR, прямой и обратный праймеры для его амплификации (рис. 1), а также эндонуклеазу рестрикции, позволяющую идентифицировать изменение нуклеотидной последовательности в анализируемой области (рис. 2).

*5'-ATGATGGAACAAGTCTGCGAC*GTTTTCGATATTTATGCCATATGTGCATGTTGTAAGGTTGAAAGCAAAAATGAGGGGAAAAAAAATGAG
GTTTTTAATAACTACACATTTAGAGGTCTAGGAAATAAAGGAGTATTACCATGGAAATGTAATTCCCTAGATATGAAATATTTTTGTGCAGTT
ACAACATATGTGAATGAATCAAAATATGAAAAATTGAAATATAAGAGATGTAAATATTTAAACAAAGAAACTGTGGATAATGTAAATGATAT
GCCTAATTCTAAAAAATTACAAAATGTTGTAGTTATGGGAAGAACAAG/ACTGGGAAAGCATTCCAAAAAAATTTAAACCTTTAAGCAATA
GGATAAATGTTATATTGTCTAGAACCTTAAAAAAAGAAGATTTTGATGAAGATGTTTATATCATTAACAAAGTTGAAGATCTAATAGTTTTAC
TTGGGAAATTAAATTACTATA*AATGTTTTATTATAGGAGGTTCCGTTGTT-3'*

Рис.1.
Амплифицированный фрагмент гена PFDHFR. Курсивом выделены праймеры, жирным шрифтом – точковая мутация в составе 108 кодона, подчеркиванием – фрагмент, содержащий сайт рестрикции Bse1I



Рис.2.
Фрагмент участка гена Pfdhfr со 108-м кодоном и сайтом рестрикции Bse1I. 3 - Точка рестрикции при распознавании эндонуклеазой Bse1I сайта рестрикции в составе гена PFDHFR; 1 - 108-й кодон гена PFDHFR, кодирующий аспарагин (в данном случае мутантный аллель) или серин в полипептиде белка дигидрофолатредуктазы P.falciparum; 2 – второй нуклеотид 108-го кодона (в данном случае аденин), определяющий полиморфность гена PFDHFR по признаку лекарственной устойчивости к пириметамину; 4 – сайт рестрикции эндонуклеазы Bse1I

В результате проведенного анализа определены критерии интерпретации результатов рестрикционного анализа (рис.3)

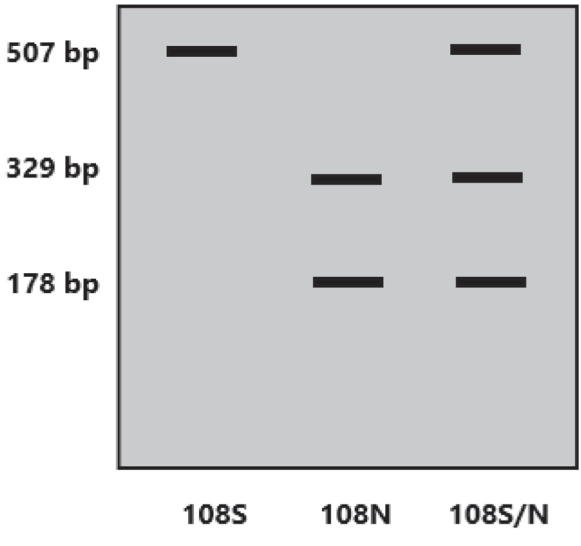


Рис.3.
Схематическая структура PCR–RFLP, расщепление амплифицированного фрагмента с помощью Bse1I. 108S – серин (отсутствие рестрикции, одиночный бэнд 507 bp, признак отсутствия резистентности P.falciparum); 108N – аспарагин (рестрикция, бэнды 329 и 178 bp признак резистентности P.falciparum); 108S/N – серин и аспарагин (бэнды 507, 329 и 178 bp, персистирование обычных штаммов P.falciparum, а также лекарственно устойчивых)

В ходе работы были определены наиболее эффективные параметры проведения полимеразной цепной реакции, режимы проведения рестрестрикции и учета полученных результатов.

При выборе оптимального значения tºС отжига праймеров исследовали 5 температурных режимов (67ºС, 66ºС, 65ºС, 64ºС и 63ºС.). Изучение влияния температуры отжига праймеров на результаты ПЦР проводили при фиксированных значениях температуры начальной денатурации, основной и финальнойя элонгации. За оптимальное значение принимали такой режим, при котором на электофореграмме регистрировались четкие однозначные результаты положительного контроля при отсутствии следов амплификации в отрицательном контроле (четкие бэнды, соответствующие теоретически расчетному размеру ампликона, отсутствие следов неспесифических ампликонов, размер которых не соответствует теоретически расчитанному размеру амплифицируемого фрагмента, а также отсутствие шмер, размазанных туманных следов ДНК, идущих от старта до финиша). Эти критерии использовали и при оптимизации других параметров и условий проведения ПЦР, таких как время отжига праймеров, количество циклов амплификации, время рестрикции, выбор рестриктазы, плотность агарозного геля, сила тока при проведении электрофореза и длительность этой процедуры.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что для получения четких результатов оптимальная температура отжига составлять 65ºС и проводиться в течение 40 секунд. При этом повышение температуры или увеличение длительности экспозиции, также, как и снижение этих показателей вело к появлению ложно положительных результатов и сопровождалось появлением неспецифических бэндов на электрофореграмме отрицательного контроля.

При выборе оптимального режима элонгации исследовали изменение результатов ПЦР при температурах 70, 71, 72, 73, 74 и 75ºС и экспозиции в 30, 32, 34, 36 и 38 и 40 секунд. Изучение влияния режимов основной элонгации на чувствительность метода проводили при фиксированных значениях температуры отжига праймеров, начальной денатурации, финальной элонгации. Анализ полученных результатов показал, что оптимальным режимом основной элонгации, при котором наблюдаются наибольшие различия между положительным и отрицательным контролями, служит температура 72ºС и экспозиция 40 секунд. Повышение температуры основной элонгации или увеличение длительности ее проведения сопровождалось появлением шмер на электрофореграмме отрицательного контроля. Изменение этих показателей в меньшую сторону приводило к снижению четкости бэндов в проекции положительного контроля. Аналогичным образом были подобраны показатели проведения финальной элонгации, оптимальные значения которых составили 72ºС в течение 5 мин.

Оптимальное количество циклов амплификации подбирали, используя ранее выбранные режимы проведения реакции. Отдельно анализировались конечные результаты ПЦР при повторении основных этапов амплификации на протяжении 30, 35 и 40 циклов. Анализ полученных результатов показал, что наибольшие различия положительного и отрицательного контроля регистрируются при 35 циклах амплификации. Уменьшение количества циклов значительно повышало вероятность ложноотрицательных результатов ПЦР, в то время как увеличение циклов амплификации вело к появлению неспецифических бэндов, размер которых не соответствовал теоретически рассчитанному размеру амплифицируемого фрагмента.

С целью оптимизации режимов проведения электрофоретического разделения продуктов амплификации и учета результатов рестрикционного анализа были исследованы три показателя плотности агарозного геля, соответствующие концентрациям агарозы (1,5, 2, 2,5%), а также режимы напряжения электрического тока (3, 4, 5 и 6 В на см) при проведении электрофореза и его продолжительности (40, 45, 50, 55 и 60 мин).

Как показали результаты проведенных исследований, электрофоретическое разделение продуктов амплификации и формирование специфических бэндов наступало при силе тока 3 В/см через 55 мин, при 4 В/см – через 50 мин, а при 5 В/см – через 40 мин. При этом наибольшей четкости специфических бэндов удавалось добиться при плотности агарозного геля 0,025 г/см^3, соответствующей 2,5% концентрации агарозы.

Анализ результатов сравнительных исследований 3-х вышеупомянутых режимов проведения электрофореза показал, что наиболее высокие значения отношения положительного и отрицательного контролей наблюдаются при воздействии силы тока 5 В/см в течение 40 мин. Указанный режим электрофоретического разделения продуктов амплификации использовали в дальнейшей работе.

Чувствительность и специфичность разработанного варианта ПЦР оценивали по результатам сравнительного исследования проб крови пациентов зараженных и незараженных устойчивыми к пириметамину штаммами P.falciparum. О зараженности судили по данным паразитологического исследования проб крови. Лекарственную устойчивость возбудителей определяли на основании клинических данных о наличии в пробе фрагментов ДНК возбудителей, содержащих S108N/T мутацию, судили по результатам таргетного секвенирования.

Анализ полученных материалов позволяет прийти к выводу о высокой чувствительности и специфичности разработанного способа выявления S108N/T мутации в геноме P.falciparum, циркулирующих в крови больных тропической малярией, что подтверждается совпадением результатов исследования с помощью разработанного метода, а также таргетного секвенирования. Обследование препаратов крови, полученных от больных тропической малярией показало, что разработанная методика рестрикционного анализа обладает высокой дискриминационной способностью в отношении паразитарных штаммов, обладающих лекарственной устойчивостью к действию пириметаприна (фото 1).

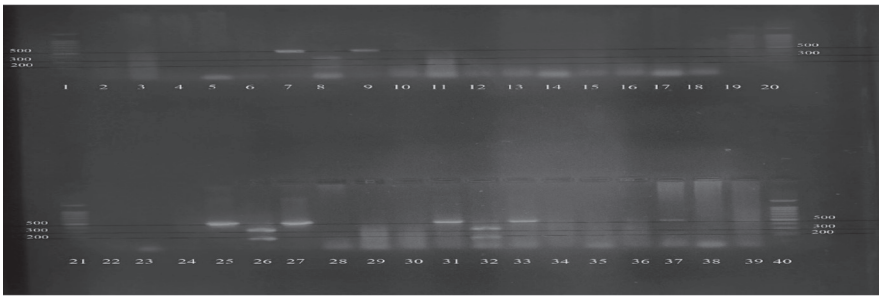


Фото 1.
Электрофореграмма результатов PCR–RFLP по выявлению S108N в гене PFDHFR с помощью Bse1I. 21, 40 – маркеры длин; 22, 23, 24 – отрицательный контроль; 25, 27, 31, 33, 37 – 108S; 26, 32 – 108N

Выводы. Таким образом анализ полученных результатов позволяет сделать заключение, о том что методика, разработанная на основе анализа длин рестрикционных фрагментов, обеспечивает возможность выявления в биологическом материале мутации 108S/N, как генетического маркера устойчивости возбудителей тропической малярии (P.falciparum) к препарату пириметамин. При проведении исследования методом анализа длин рестрикционных фрагментов с использованием эндонуклеазы Bse1I признаком чувствительности возбудителей к лекарственному препарату служит одиночный бэнд 507 bp. Регистрация на электрофореграмме двух бэндов длиной 329 и 178 bp свидетельствует о лекарственной устойчивости паразитов к приметамину. Выявление при регистрации результатов одновременно трех фрагментов ДНК (507, 329 и 178 bp) может служить признаком персистирования в крови пациента нескольких паразитарных штаммов с различной степенью чувствительности к действию этих противомалярийных препаратов. Разработанная методика может использоваться при проведении клинико-эпидемиологического обследования и изучения закономерностей распространения лекарственной устойчивости малярийных паразитов.

Литература:

1. *Cowman A. F. et al. Amino acid changes linked to pyrimethamine resistance in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of Plasmodium falciparum // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1988. – Т. 85. – №. 23. – С. 9109-9113.*
2. *Hastings I. M., Watkins W. M. Intensity of malaria transmission and the evolution of drug resistance //Acta tropica. – 2005. – Т. 94. – №. 3. – С. 218-229.*
3. *Kavishe R. A. et al. Molecular monitoring of Plasmodium falciparum super-resistance to sulfadoxine–pyrimethamine in Tanzania // Malaria journal. – 2016. – Т. 15. – №. 1. – С. 1-8.*

4. *Mudeppa D. G. Cell-free production of functional Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase-thymi-dylate synthase //Mol Biochem Parasitol. – 2007. – T. 151. – C. 216-219.17.*
5. *Triglia J. et al. Mutations in dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and sulfonamide resistance in falciparum // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – T. 94. – №. 25.*
6. *Uskov A.N., Soloviev A.I., Kravtsov V.Yu., Gudkov R.V., Kolomoets E.V., Levkovskiy A.E. Molecular-genetic mechanisms of Plasmodium falciparum virulence and tropical malaria pathogenesis. Journal Infectology. 2018;10(3):23-29. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-23-29.*
7. *Veiga M. I. et al. Multiplex PCR–RFLP methods for pfcrt, pfmdr1 and pfdhfr mutations in Plasmodium falciparum // Molecular and cellular probes. – 2006. – T. 20. – №. 2. – C. 100-104.*
8. *Адоева Е.Я., Баранова А.М., Бронштейн А.М., Васильев В.В., Волжанин В.М., Горохов В.В., Жданов К.В., Жиренкина Е.Н., Жоголев Д.Т., Завойкин В.Д., Захаркив Ю.Ф., Козлов С.С., Ласкин А.В., Лебедева М.Н., Легоньков Ю.А., Лобзин Ю.В., Мокроусов В.Н., Морозов Е.Н., Морозова Л.Ф., Никитин А.Ф. и др. Паразитарные Болезни Человека (Протозоозы И Гельминтозы) Санкт-Петербург, 2016. (3-е издание, исправленное и дополненное).*
9. *Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Васильев В.В., Гусев Д.А., Жданов К.В., Зубик Т.М., Иванов К.С., Иванова В.В., Исаков В.А., Казанцев А.П., Казанцев В.А., Климко Н.Н., Коваленко А.Н., Ковеленов А.Ю., Козлов Р.С., Козлов С.С., Кошиль О.И., Лобзин С.В., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. и др. Руководство по инфекционным болезням Санкт-Петербург, 2011. Том Книга 1.*

РЕЗИСТЕНТНЫЕ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММЫ ESCHERICHIA COLI В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Сужаева Л.В., Егорова С.А.
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»,
Санкт-Петербург

Резюме. *Escherichia coli занимает первое место среди возбудителей заболеваний, вызванных резистентными микроорганизмами и закончившихся летальным исходом. Основную угрозу представляют устойчивые к цефало-*

споринам III-IV поколения и полирезистентные к антимикробным препаратам (АМП) штаммы. Колонизация кишечника такими бактериями является фактором риска неблагоприятных последствий. С целью выявления доли носительства таких штаммов, диско-диффузионным методом определена чувствительность к 15 АМП у 192 штаммов Escherichia coli, выделенных из микробиоты кишечника детей раннего возраста. Методом ПЦР осуществлен поиск генов, кодирующих продукцию β-лактамаз. Установлено, что 39,1% штаммов резистентны к 1 и более классам АМП, 14,6% полирезистентны. Устойчивость к цефалоспоринам III-IV поколения выявлена у 10,4% штаммов, механизм резистентности к ним связан с продукцией β-лактамаз молекулярного семейства CTX-M (100%), молекулярных групп CTX-M1 (75%) и CTX-M9 (25%). В микробиоте кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, частота встречаемости штаммов Escherichia coli, устойчивых к цефалоспоринам III-IV поколения и содержащих β-лактамазы молекулярного класса CTX-M, статистически значимо выше, чем у детей, находящихся на грудном или смешанном вскармливании. Исследование показало, что микробиота кишечника является важным резервуаром штаммов Escherichia coli, резистентных к АМП.

Ключевые слова: *Escherichia coli, антибиотикорезистентность, микробиота кишечника, дети раннего возраста, β-лактамазы.*

Наличие устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) у возбудителей инфекционных заболеваний способствует повышению расходов на лечение, удлинению сроков госпитализации, увеличению количества осложнений и летальных исходов. В обзоре O'Neill J. 2016 года, посвященном устойчивости к противомикробным препаратам, утверждается, что к 2050 году резистентные к АМП микроорганизмы будут уносить жизни 10 миллионов человек в год [17]. Уже в 2019 году от заболеваний, вызванных устойчивыми к АМП возбудителями, умерли 1 миллион 270 тысяч человек на планете, что превысило показатели смертности от ВИЧ-инфекции, соответствовало суммарной смертности от вирусных гепатитов B, C, D, E и приближается к смертности от туберкулеза [1, 2, 3, 4]. Ведущим патогеном в списке резистентных возбудителей заболеваний, закончившихся летальным исходом, является Escherichia coli.

Escherichia coli – облигатный представитель микробиоты кишечника человека, обнаруживаемый в нем в первые часы после рождения. Некоторые представители вида способны вызывать заболевания кишечной (диареи, имеющие различные патогенетические механизмы) и внекишечной локализации (инфекции мочевыводящих путей, бактериемии, раневые инфекции, менингит новорожденных и др.) [14]. Основную угрозу представляют устойчивые к АМП штаммы. По данным мониторинга частоты возникновения инфекций кровотока в 49 странах мира доля случаев инфицирования резистентной к цефалоспори-

нам III-IV поколения Escherichia coli составила 36% [4]. Летальный исход наступал в три раза чаще при сепсисе, вызванном устойчивыми микроорганизмами по сравнению с чувствительными [16].

Устойчивые к АМП штаммы Escherichia coli могут появляться в кишечнике после приема антибиотиков, приобретаться фекально-оральным путем при контакте с людьми, животными, окружающей средой, а также при употреблении контаминированной ими пищи или воды. Носительство таких штаммов протекает бессимптомно и может продолжаться длительное время. Сравнительные генетические исследования показывают, что возбудителями инфекций часто являются эндогенные штаммы Escherichia coli. На сегодняшний день наши знания о распространенности носительства резистентных штаммов в кишечнике ограничены.

Цель. Определить чувствительность к антимикробным препаратам и выявить основные механизмы резистентности к широко используемым в педиатрической практике АМП у штаммов Escherichia coli, выделенных из микробиоты кишечника детей раннего возраста.

Материалы и методы. Исследовано 192 штамма Escherichia coli, выделенных из микробиоты кишечника детей в возрасте от 1 месяца до 1 года, проживающих в Санкт-Петербурге. Диско-диффузионным методом с использованием среды Мюллера-Хинтон и дисков с АМП производства Oxoid (Великобритания) определена чувствительность к 15 АМП (ампициллин, цефтазидим, цефотаксим, цефепим, меропенем, налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, нитрофурантоин, тетрациклин, хлорамфеникол, фосфомицин, триметоприм/сульфаметоксазол).

Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике» определена чувствительность к 6 коммерческим бактериофагам производства АО НПО «Микроген»: бактериофаг коли (Пермь), колипротейный бактериофаг (Нижний Новгород), пиобактериофаг поливалентный (Уфа), секстафаг® пиобактериофаг поливалентный (Пермь), пиобактериофаг комплексный (Нижний Новгород), интести-бактериофаг (Нижний Новгород).

Методом мультиплексной ПЦР с электрофоретической детекцией со специфическими праймерами выполнен поиск генов, кодирующих β-лактамазы молекулярных классов TEM, SHV, OXA и CTX-M.

Достигнутый уровень значимости различий определяли с использованием критерия сопряженности χ^2 Пирсона. 95% доверительные интервалы долей и частот рассчитаны методом Уилсона.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов определения чувствительности штаммов Escherichia coli к АМП показал, что 60,9% (95%ДИ:53,9-67,6) изолятов были чувствительны ко всем исследованным АМП, 39,1% (95%ДИ:32,4-46,1) характеризовались устойчивостью к 1 и более классам

АМП. Доля штаммов, резистентных к 1 или 2 классам составляла 24,5% (95%ДИ:18,9-31,0), полирезистентных (устойчивых к 3 и более классам АМП) 14,6% (95%ДИ:10,3-20,3) (Рисунок 1). Доли устойчивых штаммов, выделенных от детей разных возрастных групп (1-3, 4-6, 7-9, 10-12 месяцев) значимо не отличались (χ^2=0,426; df=3; p=0,935). Доли полирезистентных изолятов находились в пределах от 11,1 до 17,9% и также не имели значимых отличий (χ^2=1,296; df=3; p=0,730).

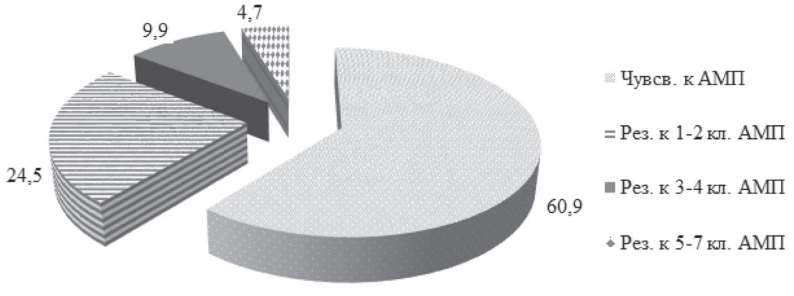


Рис.1.
Доли чувствительных и резистентных к различному количеству классов АМП штаммов Escherichia coli

Широкое использование АМП в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве способствует появлению резистентных и полирезистентных штаммов в микробиоте кишечника. Учеными доказана и представлена в виде математической модели зависимость изменения доли резистентных штаммов от частоты применения АМП. Такие штаммы могут приобретаться ребенком в момент рождения от матери при естественных родах или из окружающей больничной среды при «кесаревом сечении». Прием антибиотиков матерью во время беременности или кормления грудью, эпизоды пребывания в стационаре, поездки в страны с высокой распространенностью резистентных микроорганизмов также способствуют появлению устойчивых к АМП Escherichia coli в кишечнике ребенка [10, 18].

Наше исследование показало, что группы АМП, к которым была выявлена устойчивость, в порядке убывания долей резистентных к ним штаммов можно расположить следующим образом: пенициллины (29,2%), тетрациклин (19,8%) цефалоспорины III-IV поколения (10,4%), хлорамфеникол (9,9%), триметоприм/сульфометоксазол (9,4%), фторхинолоны (3,6%), аминогликозиды (3,1%), нитрофурантоин (1,0%). Штаммов, нечувствительных к карбапенемам и фосфомицину, выявлено не было (Таблица 1).

Таблица 1.

Чувствительность штаммов Escherichia coli к АМП

Антимикробный препарат	Доля резистентных штаммов (N=192)		
	абс	%	95%ДИ
Ампициллин	56	29,2	23,2-36,0
Цефтазидим	8	4,2	2,1-8,0
Цефотаксим	18	9,4	6,0-14,3
Цефепим	8	4,2	2,1-8,0
Меропенем	0	0	0-2,0
Налидиксовая кислота	21	10,9	7,3-16,1
Ципрофлоксацин	7	3,6	1,8-7,3
Гентамицин	6	3,1	1,4-6,6
Тобрамицин	0	0	0-2,0
Амикацин	0	0	0-2,0
Нитрофурантоин	2	1	0,3-3,7
Хлорамфеникол	19	9,9	6,4-14,9
Тетрациклин	38	19,8	14,8-26,0
Фосфомицин	0	0	0-2,0
Триметоприм/сульфаметоксазол	18	9,4	6,0-14,3

Всего выявлено 29 фенотипов резистентности, характеризующихся устойчивостью к 1-7 классам препаратов. Треть всех случаев была представлена фенотипом устойчивости к одному классу АМП – к ампициллину (24%) и тетрациклину (11%). Доля каждого из остальных фенотипов не превышала 7%. Фенотипы множественной резистентности чаще всего содержали ампициллин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол.

Препаратами стартовой терапии многих инфекционных заболеваний у пациентов детского возраста являются АМП из группы аминопенициллинов. Это объясняет самые высокие доли резистентных штаммов (29,5%) к данной группе препаратов. Полученные нами показатели значительно ниже чем, например, в Испании (59,0%), Индии (63,7%), Вьетнаме (65,0%) или Ливии (73,0%), но выше чем Швеции (12,0%) [5, 9, 11, 15]. Различия в показателях связаны с количеством потребляемых АМП в странах, качеством питьевой воды, уровнем санитарии, климатом, долей государственных расходов на здравоохранение [7, 8, 12].

При детекции генов, кодирующих β-лактамазы различных молекулярных классов у штаммов Escherichia coli, устойчивых к ампициллину и чувствительных к цефалоспоринам III-IV поколения, выявлены β-лактамазы молекулярных семейств TEM (80,6%), OXA (11,1%), SHV (0%). Сочетанного присутствия ис-

следуемых генов β-лактамаз не обнаружено. Полученные нами данные схожи с результатами шведских исследователей, которые выявили β-лактамазы молекулярных семейств TEM (84,0%), OXA (3.1%), SHV (15,0%) у изолятов аналогичной резистентности из проб фекалий шведских детей в возрасте до 1 года [15].

У всех штаммов Escherichia coli, устойчивых к ампициллину и цефалоспоринам III-IV поколения, выявлены гены β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) молекулярнного семейства CTX-M, из них 25,0% штаммов продуцировали только CTX-M, а остальные 75,0% штаммов сочетали продукцию CTX-M с другими β-лактамазами (TEM, SHV, OXA). Гены БЛРС молекулярного семейства CTX-M были представлены молекулярными группами CTX-M1 (75%) и CTX-M9 (25%). β-лактамазы молекулярных групп CTX-M2, CTX-M8, CTX-M25 выявлены не были. Полученные результаты отражают мировые тенденции распространения энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы молекулярной группы CTX-M1, которые доминируют практически во всех регионах мира за исключением Китая, Юго-Восточной Азии, Южной Кореи, Японии и Испании, где преобладает группа CTX-M9, и Южной Америки, где преобладает группа CTX-M2 [13].

Обобщая наши результаты выявления детерминант резистентности к β-лактамам, можно сказать, что распространенность штаммов, содержащих β-лактамазы различных молекулярных семейств, в исследуемой популяции составила 27%. Ферменты семейства TEM обнаружены у 21,4%, SHV − у 1,6%, OXA − у 4,2%, CTX-M − у 10,4% штаммов. Сочетанная продукция β-лактамаз выявлена у 7,8% штаммов. Сочетания этих ферментов были представлены 4 генотипами (Рисунок 2). Доли штаммов Escherichia coli, содержащих гены β-лактамаз различных молекулярных семейств и их сочетания, статистически значимо не отличалась у детей разных возрастных групп.

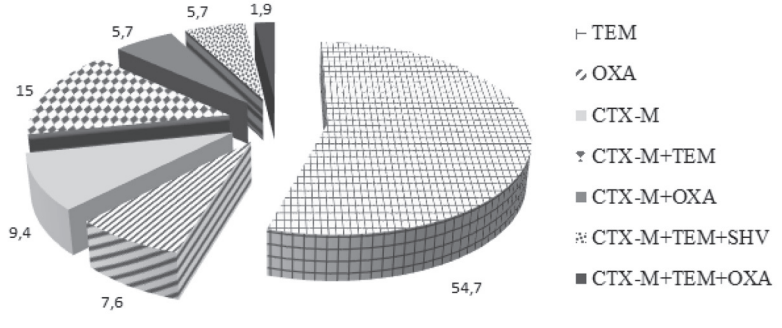


Рис.2.
Гены β-лактамаз и их сочетания, выявленные у штаммов, резистентных к β-лактамам

Согласно недавним оценкам носительство БЛРС-продуцирующих штаммов увеличивается на 5% в год. Это представляет огромную проблему для здравоохранения с широким спектром последствий. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала перечень приоритетных патогенных микроорганизмов, для борьбы с лекарственной устойчивостью которых необходима разработка новых фармакологических препаратов. Резистентные к цефалоспоринам III-IV поколения и карбапенемустойчивые Escherichia coli относятся к критически важному уровню приоритетности. На сегодняшний день из 32 новых препаратов, находящихся в стадии разработки, только два активны против этих грамотрицательных бактерий [6, 13].

Анализ чувствительности штаммов Escherichia coli от 104 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев, находящихся на разных видах вскармливания, показал, что устойчивостью к 1 и более классам АМП характеризовались 41,3% штаммов. Доли проб, содержащих полирезистентные штаммы, составляли 9,0%, 12,5% и 28,6% у детей, находящихся на грудном, смешанном и искусственном вскармливании соответственно.

Доли штаммов, устойчивых к различным классам АМП (пенициллинам, фторхинолонам, аминогликозидам, хлорамфениколу, триметоприм/сульфометоксазолу, нитрофурантоину) соответствовали представленным ранее показателям и статистически значимо не отличались у детей, находящихся на разных видах вскармливания.

Штаммы, резистентные к цефалоспоринам III-IV поколения были выявлены в 6,0%, 12,5% и 28,6% проб от детей, находящихся на грудном, смешанном и искусственном вскармливании соответственно (χ^2=8,019; df=2; p=0,018) (Рисунок 3).

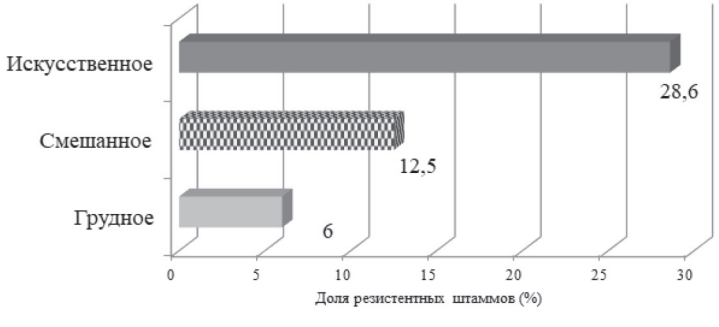


Рис.3.
Доли штаммов Escherichia coli, устойчивых к цефалоспоринам III-IV поколения у детей, находящихся на разных видах вскармливания

У всех устойчивых к цефалоспоринам штаммов была выявлена продукция β-лактамаз класса CTX-M, молекулярных групп CTX-M1 (91,7%) и CTX-M9 (8,3%). Доли штаммов, содержащих гены β-лактамаз группы CTX-M1, составили 6,0%, 12,5% и 23,8%, а группы CTX-M9: 0%, 0% и 4,8% у детей, находящихся на грудном, смешанном и искусственном вскармливании соответственно. Частота выявления штаммов, содержащих β-лактамазы молекулярных классов TEM, SHV, OXA соответствовала представленным ранее показателям и статистически значимо не отличалась у детей, находящихся на разных видах вскармливания. Полученные данные являются дополнительным аргументом в пользу грудного вскармливания как одного из эффективных и простых способов обеспечения здоровья ребенка.

Анализ результатов определения чувствительности к шести коммерческим препаратам на основе бактериофагов у резистентных к АМП штаммов показал, что к действию бактериофага коли были чувствительны 33,3% штаммов, колипротейного бактериофага – 9,3%, пиобактериофага поливалентного – 10,7%, секстафага – 5,3%, пиобактериофага комплексного – 8,0%, интести-бактериофага – 8,0% штаммов. Доля штаммов, чувствительных к одному и более из исследуемых бактериофагов, среди БЛРС-продуцирующих штаммов составила 45,0%, среди полирезистентных штаммов – 39,3%. Это позволяет предположить, что терапия бактериофагами является альтернативным методом эрадикации устойчивых к антибиотикам штаммов. Полирезистентные штаммы чаще были чувствительны к бактериофагу коли (25,0%). Чувствительность к поливалентным препаратам на основе бактериофагов варьировала от 3,6 до 10,7%.

Выводы. Анализ результатов определения чувствительности штаммов Escherichia coli, выделенных из микробиоты кишечника детей раннего возраста к 15 АМП показал, что 39,1% штаммов резистентны к 1 и более классам АМП, включая 14,6% штаммов, обладающих множественной устойчивостью к 3 и более классам. Устойчивость к β-лактамам выявлена у 29,2% штаммов, включая 10,4% устойчивых к цефалоспоринам III-IV поколения. Механизм резистентности к аминопенициллинам связан с продукцией β-лактамаз молекулярного семейства TEM (80,6%). Механизм резистентности к цефалоспоринам III-IV поколения связан с продукцией β-лактамаз молекулярного семейства CTX-M (100%), молекулярных групп CTX-M1 (75%) и CTX-M9 (25%). В микробиоте кишечника детей, находящихся на искусственном вскармливании, частота встречаемости штаммов Escherichia coli, устойчивых к цефалоспоринам III-IV поколения и содержащих β-лактамазы молекулярного класса CTX-M, статистически значимо выше, чем у детей, находящихся на грудном или смешанном вскармливании.

Литература:

1. *ВИЧ-инфекция, основные факты. ВОЗ, информационный бюллетень, 27.07.2022. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids.*
2. *Гепатит В, основные факты. ВОЗ, информационный бюллетень, 09.07.2021. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.*
3. *Туберкулез, основные факты. ВОЗ, информационный бюллетень, 14.10.2020. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis.*
4. *Устойчивость к противомикробным препаратам, основные факты. ВОЗ, информационный бюллетень, 13.10.2020. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance.*
5. *Ahmed S.F., Ali M.M., Mohamed Z.K., Moussa T.A., Klena J.D. Fecal carriage of extended-spectrum β-lactamases and AmpC-producing Escherichia coli in a Libyan community. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2014; 13: 22. Doi: 10.1186/1476-0711-13-22.*
6. *Antibacterial agents in preclinical development: an open access database. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330290/WHO-EMP-IAU-2019.12-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.*
7. *Auta A., Hadi M.A., Oga E., Adewuyi E.O., Abdu-Aguye S.N., Adeloye D. et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. Journal of Infection. 2019; 78 (1): 8-18. Doi: 10.1016/j.jinf.2018.07.001.*
8. *Collignon P., Beggs J.J., Walsh T., Gandra S., Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. The Lancet Planetary Health. 2018; 2(9): e398 - e405. DOI:https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30186-4.*
9. *Dyar O.J., Hoa N.Q., Trung N.V., Phuc H.D., Larsson M., Chuc N.T. et al. High prevalence of antibiotic resistance in commensal Escherichia coli among children in rural Vietnam. BMC infectious diseases. 2012; 12: 92. Doi: 10.1186/1471-2334-12-92.*
10. *Frost I., Van Boeckel T.P., Pires J., Craig J., Laxminarayan R. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. J Travel Med. 2019; 26(8): e036. Doi: 10.1093/jtm/taz036. PMID: 31115466.*
11. *Gupta M., Didwal G., Bansal S., Kaushal K., Batra N., Gautam V. et al. Antibiotic-resistant Enterobacteriaceae in healthy gut flora: A report from north Indian semiurban community. The Indian journal of medical research. 2019; 149 (2): 276–80. Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_207_18.*

12. *Hunter P.R., MacDonald A.M., Carter R.C. Water supply and health. PLoS Med. 2010; 7(11): e1000361. Doi:10.1371/journal.pmed.1000361.*
13. *Islam S., Selvarangan R., Kanwar N., McHenry R., Chappell J.D. et al. Intestinal Carriage of Third-Generation Cephalosporin-Resistant and Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Healthy US Children. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2018; 7(3): 234–240. Doi:10.1093/jpids/pix045*
14. *Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L. Pathogenic Escherichia coli. Nature Reviews Microbiology. 2004; 2: 123–40. Doi: 10.1038/nrmicro818.*
15. *Karami N., Hannoun C., Adlerberth I., Wold A. Colonization dynamics of ampicillin-resistant Escherichia coli in the infantile colonic microbiota. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008; 62 (4): 703– 708. Doi: 10.1093/jac/dkn263.*
16. *Melzer M., Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrumb-lactamase (ESBL) producing E. coli compared to non-ESBL producingE. coli. Journal of Infectious. 2007; 55: 254–9. Doi:10.1016/j.jinf.2007.04.007.*
17. *O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. London, 2016. Available at: https://amreview.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.*
18. *Shao Y., Forster S.C., Tsaliki E. et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. Nature. 2019; 574(7776): 117-121. Doi:10.1038/s41586-019-1560-1.*

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-2019) В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН И МЕРЫ ПО ЕЕ СНИЖЕНИЮ

Улуханова Л.У., Карнаева Н.С., Джабраилова М.Э.
Дагестанский государственный Медицинский Университет,
ГБУ РД «Республиканский центр
инфекционных болезней и СПИД им. С.М. Магомедова»,
г. Махачкала

Резюме. *В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым корона-*

вирусом COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции –SARS-CoV-2 [1-5]. На долю коронавирусов может приходиться от 10 до 30% ежегодных случаев острых респираторных вирусных инфекций. Коронавирусы могут вызывать у людей заболевания различной степени тяжести: от обычных простудных заболеваний (первое описание случая острого ринита появилось в 1975 г.) до более тяжелых состояний [2].

В статье проведен анализ эпидемиологической ситуации коронавирусной инфекции COVID-19 (SARS-CoV2) по Республике Дагестан. Введение иммунопрофилактики привело к снижению заболеваемости коронавирусной инфекции за 2021г., но процент заболеваемости и смертности среди взрослого населения старше 65 лет остается высоким (61,8%) в связи с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет, заболевания органов дыхания, ожирение, гипертоническая болезнь.Мониторирование коронавирусной инфекции по возрастам использовалось с целью выявления заболеваемости населения, а также своевременного проведения превентивных противоэпидемических мероприятий для сдерживания распространения инфекции.

Ключевые слова: *COVID -19, заболеваемость, летальность, иммунизация.*

Цель. Анализ текущей эпидемической ситуации коронавирусной инфекции COVID-2019 (SARS-CoV-2) по республике Дагестан за период 2020-2022 гг.

Материалы и методы. Материалами для данного исследования служили статистические и эпидемиологические данные заболеваемости COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, за период 2020-2022 гг. по данным «Республиканского центра инфекционных заболеваний и СПИД» г. Махачкалы, Дагестан.

Результаты и обсуждение. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения [3]. Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции в Республике Дагестан остается неблагополучной. В 2020 году максимальный подъем заболеваемости в 1-ю волну отмечался в мае месяце и во 2-ю осеннюю волну– в декабре, которая продолжилась до февраля 2021 года. В 2020 году с начала пандемии циркулировал «уханьский» штамм, а с сентября 2020 года началась активная циркуляция британского «альфа» штамма. С середины февраля по май 2021 года отмечалось короткое эпидемическое плато. Новая волна в 2021 году с наиболее высоким уровнем заболеваемости регистрировалась с июня по сентябрь – связана с включением в эпидпроцесс индийского «дельта» штамма SARS-CoV-2.

За 2021 год по республике отмечается снижение заболеваемости COVID-19 на 3,1% относительно 2020 года. Также отмечено снижение заболеваемости на 49,6% относительно среднефедеративного показателя по стране за 2021 год (РФ –5993,76 на 100 тыс. населения). В тоже время на общем фоне снижения заболеваемости за 2021 год регистрация случаев с лабораторным подтверждением увеличилась в 1,8 раза по республике и относительно средне федеративного показателя по стране также рост на 20,5% (табл.№1).

Таблица 1.

Заболеваемость COVID-19 по РД за 2020-2021 гг.

Заболевания	2021 год			2020 год		Рост Снижение в сравнении с 2020 г	Рост Снижение в сравнении с РФ 2021 г.
	абс.	показ.	РФ	абс.	показ.		
COVID-19	94059	3023,6	5993,76	97110	3121,6	- на 3,1%	- 49,6%
с лабораторным подтверждением	42534	1357,5	1126,3	23461	754,16	+ в 1,8 раза	+ 20,5%

Указанная ситуация по заболеваемости указывает на продолжающуюся высокую активность эпидемического процесса распространения COVID-19. В связи с циркуляцией нового штамма вируса SARS-CoV-2 «Омикрон» в 1 квартале 2022 года отмечался новый виток подъема заболеваемости COVID-19. В сравнении с 1 кв. 2021 года рост заболеваемости отмечался в 3,4 раза и с лабораторным подтверждением в 4,1 раза. В целом уровень заболеваемости COVID-19 с лабораторным подтверждением за 1 квартал 2022 года был ниже среднефедеративного показателя по стране в 6,1 раза (Табл. №2).

Таблица 2.

Анализ заболеваемости COVID-19 по РД за 1 кв. 2021 и 2022 гг.

Заболевания	1 квартал 2022 г.		1 квартал 2021 г.		Рост, в сравнении с 1 кв. 2021 г	РФ		Рост Снижение в сравнении с РФ 2022г.
	абс.	показ.	абс.	показ.		абс.	показ.	
COVID-19	54502	1739,4	15986	510,2	+ в 3,4 раза			
с лабораторным подтверждением	26020	830,4	6360	202,98	+ в 4,1 раза	7349836	5052,19	- в 6,1 раза

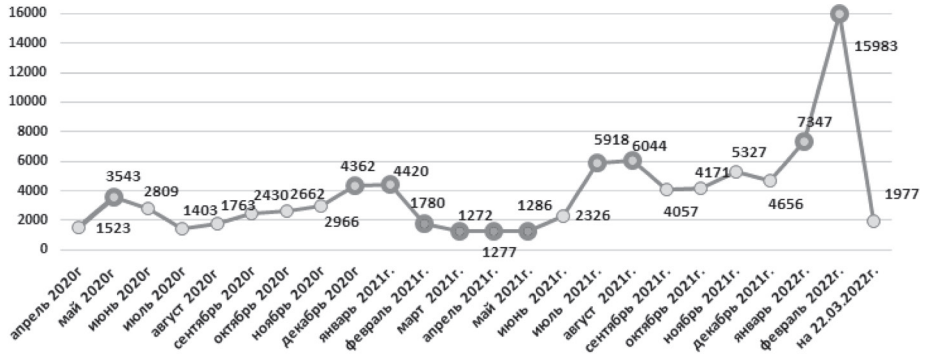


Рис.1.
Заболеваемость COVID-19 с лабораторным подтверждением в Республике Дагестан за 2020-2021гг.

В январе и феврале 2022 года регистрировалась очередная новая волна с наиболее высоким уровнем заболеваемости, связанная с циркуляцией нового штамма «омикрон». Т.е. с включением в эпидпроцесс новых штаммов вируса SARS-CoV-2 возникают новые волны с еще большей амплитудой поражения. Штамм «омикрон» по сравнению с «дельтой» в 70 раз быстрее размножается в верхних дыхательных путях и в 10 раз медленнее в легких. Это всех обнадежило, что омикрон наконец-то превратится в сезонное ОРВИ. Но он начал мутировать, и те штаммы «омикрона», которые есть на сегодняшний день, BA.1 и BA.2, могут приводить к госпитализациям. Они по-прежнему опасны для пожилых людей и пациентов с факторами риска. Прогноз Министерства здравоохранения России –новый штамм коронавируса «стелс-омикрон» может стать преобладающим и явиться причиной шестой волны пандемии. Заболеваемость COVID-19 зарегистрирована во всех городах и 44 районах республики.

Наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировано среди взрослого населения – 90,7% (83 644 сл.), из них в возрасте от 50 до 64 лет отмечен у 29,3% (26 983 сл.) и на лиц старше 65 лет составляет–22,2% (20 492 сл.). Три основные группы риска по возрасту: взрослое население с 50 до 64 года, с 65 лет и старше и с 40 до 49 лет.

По состоянию на 04.07.2022 г. по регистру ЕГИЗС число зараженных лиц с коронавирусной инфекцией (далее COVID-19) в республике составляет 248 754 человек (ИП 7974,45), в т.ч. 93 486 чел. с лабораторно подтвержденным диагнозом. Наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировано в основном среди взрослого населения (93,0%).

Таблица 3.

Распределение инфицированных COVID-19 по возрастам

	Всего	0-2	3-6	7-14	15-17	18-29	30-39	40-49	50-64	65 и старше
за 2020 год	23461	114	149	489	350	2050	3193	4028	7803	5285
%	100%	0,5%	0,6%	2,1%	1,5%	8,7%	13,6%	17,2%	33,3%	22,5%
за 2021год	42534	547	734	1385	935	3672	5753	7243	12032	10233
%	100%	1,3%	1,7%	3,3%	2,2%	8,6%	13,5%	17,0%	28,3%	24,1%
на 1.04.22 г.	26224	717	791	1670	694	2717	3973	3540	7148	4974
%	100%	2,7%	3,0%	6,4%	2,6%	10,4%	15,2%	13,5%	27,3%	19,0%
Итого с начала пандемии на 1.04.2022 г.	92 219	1378	1674	3544	1979	8439	12919	14811	26983	20492
%	100%	1,5%	1,8%	3,8%	2,1%	9,2%	14,0%	16,1%	29,3%	22,2%

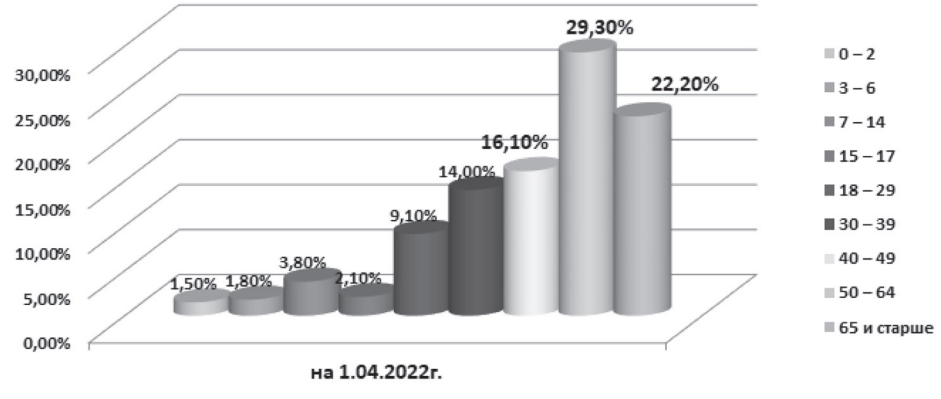


Рис.2.
Возрастная структура заболевших COVID-19 на 1.04.2022 года по республике Дагестан

В структуре заболевших по социальному статусу доля медицинских работников в среднем составила 5,0%. В 2021 году доля работающего и не работающего населения увеличилась до 28,3% и 50,5% соответственно. Продолжается прирост доли заболевших среди пенсионеров и неорганизованного детского населения. Группы риска по социальному статусу – неработающее население, пенсионеры и работающее население, в т.ч. медицинские работники (Рис. 3).

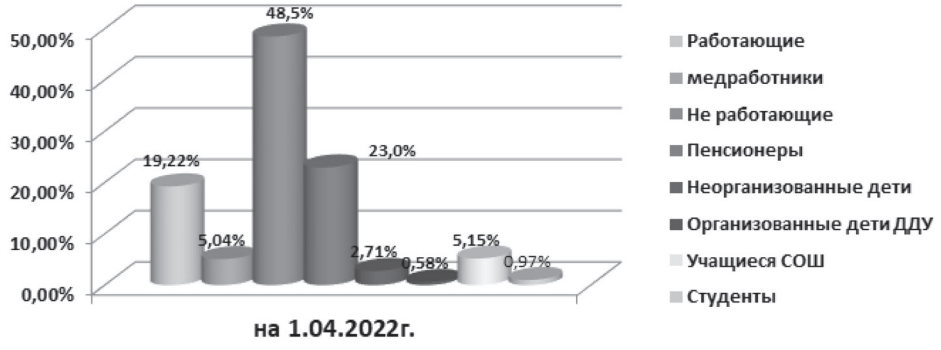


Рис.3.
Анализ COVID-19 по социальному статусу на 1.04.2022 г.

В 2021 году продолжилось ухудшение эпидемиологической ситуации на территориях гг. Махачкалы, Кизляра, Дербента, Кизилюрта, Каспийска, Буйнакска, Шамильского, Сергокалинского, Кумторкалинского, Ногайского и Унцукульского районов. В когорту территорий с ухудшением эпид.ситуации вошли в 2021 году гг. Даг. Огни, Избербаш, Буйнакский, Гергебильский и Гунибский районы. На территориях Лакского, Агульского, Тарумовского, Кулинского, Курахского районов, г. Ю-Сухокумск и пос. Новострой, пос. Кочубей эпидобстановка несколько стабилизировалась.

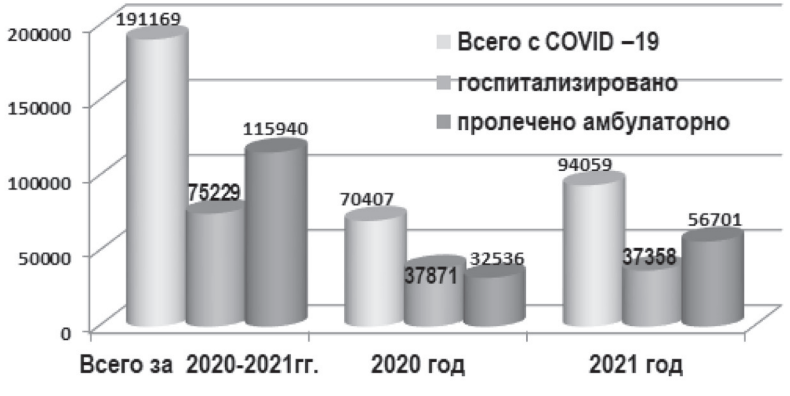


Рис.4.
Медицинская помощь пациентам с Covid-19 в 2020-2021 гг.

Смертность населения республики от COVID-19 по итогам 2021 года увеличилась в 3,2 раза в сравнении 2020 годом с 37,99 до 121,12 на 100 тыс. населения. В тоже время показатель смертности за 2021 год ниже средне федеративного 2,2 раза! За 1 квартал 2022 года смертность снизилась на 4,3%, а по показателю смертности от COVID-19 с лабораторным подтверждением на 9,4%.

Таблица 4.

Анализ смертности от COVID-19 по РД за 2020-2021 гг. и 1 квартал 2022 г. (показатель на 100 тыс. населения)

	2020				2021 год				1 кв. 2021 г.		1кв. 2022 г.		Рост Снижение в сравнении с 2020 г. По РД	Рост Снижение в сравнении с РФ 2021 г.	Рост Снижение в сравнении с 1 кв.2021 г. По РД
	РД		РФ		РД		РФ		РД		РД				
	Абс.	Показ.	Абс.	Показ.	Абс.	Показ.	Абс.	Показ.	Абс.	Показ.	Абс.	Показ.			
COVID-19	1182	37,99			3795	121,12			666	21,26	637	20,33	+ в 3,2 раза		– 4,3%
В т.ч. с лаборат. подтвержд.	756	24,3	57559	39,56	2446	78,06	251763	173,06	416	13,28	377	12,03	в 3,2 раза	в 2,2 раза	9,4%

(Численность населения РД на 1.01.2022 г. – 3 153 857; Численность населения РФ на 1 января 2022 года по оценке Росстата в России – 145 478 097).

Анализ смертности в разрезе возрастных групп также позволил выявить основные группы риска: лица в возрасте 50-59 лет – 15,12%, 60-64 года – 23% и старше 65 лет – 55,6%.

Основными причинами развития тяжелых внебольничных пневмоний и летальности явились позднее обращение пациентов за медицинской помощью, самолечение на дому. Крайне тяжело протекало заболевание у лиц с хроническими заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями органов дыхания, а также лиц старше 65 лет. Все медицинские карты умерших подвергнуты детальному анализу совместно с главными внештатными специалистами с изучением всех причин, приведших к летальному исходу.

Таблица 5.

Анализ смертности в разрезе возрастных групп по коду U07.1 от COVID-19 за 2020-2021 гг. и 1квартал 2022 года с нарастающим итогом

	Всего	0-2	7-17	18-29	30-39	40-49	50-59	60-64	65 и старше
на 01.01.2021 г.	756	4	1	2	9	24	97	105	514
	100%	0,5%	0,1%	0,3%	1,2%	3,2%	12,8%	13,9%	68,0%
на 01.01.2022 г.	3202	7	3	10	36	145	493	775	1733
	100%	0,22	0,09	0,31	1,13	4,51	15,41	24,25	54,07
на 01.04.2022 г.	3579	10	4	12	41	158	541	823	1990
	100%	0,28	0,08	0,34	1,15	4,41	15,12	23,00	55,60

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 11.09.2020 г. №2309-р предусмотрено выделение вакцины для Республики против новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 для иммунизации граждан, включая медицинских работников для обеспечения их максимальной защиты от возможных инфицированный новым коронавирусом и предотвращения возникновения тяжелых последствий такого заболевания. В настоящее время в субъекте установлено 63801очага. Из них в организованных 14 и 6 3787 семейных (домашних) очагов. Во всех эпидемических очагах организован и проводится комплекс противоэпидемических мероприятий, обследование контактных и прибывших лиц согласно стандартам обследования. Осуществляется дистанционное медицинское наблюдение за указанными лицами. С 16.09.2020 года началась поставка в республику вакцины против новой коронавирусной инфекции, для профилактики (COVID19) у взрослых с 18 лет и старше и с 25.01.2022 г вакцина для профилактики детского населения от 12 по 17 лет включительно.

На 04.07.2022 г. всего в республику поставлено вакцины от новой коронавирусной инфекции – 1 848 501 доз (83,07% от необходимого), в т.ч.:

- Гам-КОВИД-Вак – 1 515014доз.
- Гам-КОВИД-Вак детский –5320доз
- ЭпиВакКорона – 103 930 комплектов.
- КовиВак – 26 785 комплектов.
- Спутник Лайт – 197 452 доз.
- За счет средств МО-1250 доз.

На 04.07.2022 г. привито вакциной «Гам-КОВИД-Вак», «ЭпиВакКорона», «КовиВак» и «Спутник Лайт» 1 557 661 человек, в том числе завершили вакцинацию 1 377 645 человек. Из получивших вакцинацию в регистр занесено 1 550 213 вакцинированных. Информация о привитых в ежедневном режиме размещается на портал Минздрава РФ в регистр вакцинированных COVID-19. Минздравом РД утвержден план иммунизации против новой коронавирусной инфекции с учетом охвата вакцинацией 80% взрослого населения и составил 1 800 543 человек и детского населения в возрасте 12-17 лет - 63520 чел., и того планируется вакцинировать всего 1 864 063 человек.

Выводы. 1. COVID-19 – инфекция, вызванная новым штаммом коронавируса в 80–85% случаев заболевания, протекает в легких и среднетяжелых формах, но возможно развитие и крайне тяжелых состояний. Тяжелое течение COVID-19 наблюдается у лиц пожилого возраста, пациентов с хроническими заболеваниями, ослабленным иммунитетом и соответственно смертность высокая у лиц старше 65 лет. 2. Своевременная иммунопрофилактика обеспечивает полную защиту против тяжелых случаев заболевания, а также одинаково эффективна против всех известных штаммов коронавируса, включая «британский». Антитела к коронавирусу после вакцинации российским препаратом обнаруживаются у 98% вакцинированных. 3. Для успеха эффективности вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции необходимо как наличие качественных, эффективных и безопасных препаратов, так и внимательное и ответственное отношение врачей и пациентов, их взаимопонимание, соблюдение необходимых правил, рекомендаций. Все эти факторы, собранные вместе, позволяют достичь успеха, снизить число заболевших и летальность.

Литература:

1. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from. March 2012 to 2 December 2019. Published 2019 Dec 06.*
2. *Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections – more than just the common cold. JAMA. 2020;323(8):707–8. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757.*
3. *World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – United Arab Emirates. Disease outbreak news: update. 31 January 2020.*
4. *Wuhan Municipal Health Commission briefi ng on the pneumonia epidemic situation. 31 December 2019 (in Mandarin). http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989.*
5. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022).*

6. Ковыршина А.В., Должикова И.В., Гроусова Д.М., Балясин М.В., Ботиков А.Г., Панина Л.В., Гордейчук И.В., Гуляев С.А., Зубкова О.В., Ожаровская Т.А., Попова О., Тухватулин А.И., Токарская Е.А., Симакова Я.В., Есмагамбетов И.Б., Щебляков Д.В., Евграфова И.М., Дерябин П.Г., Борисевич С.В., Народицкий Б.С., Логунов Д.Ю., Гинцбург А.Л. Комбинированная векторная вакцина для профилактики ближневосточного респираторного синдрома индуцирует формирование длительного протективного иммунного ответа к коронавирусу БВРС-КоВ. Иммунология 2020;41(2):135-43.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТ-COVID-19-СИНДРОМА В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Улюкин И.М., Орлова Е.С., Сечин А.А.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Актуальность. *Изначально новая коронавирусная инфекция (позже названная инфекция COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, в основном определялась как инфекция верхних и нижних дыхательных путей. Вместе с тем, в последнее время появляется все больше свидетельств длительных осложнений после выздоровления от COVID-19, при этом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клинические симптомы длительного течения этого заболевания перекрываются, отличаясь от острых проявлений инфекции, и могут сохраняться у выздоровевших пациентов в течение нескольких недель/до месяцев, добавляя к общему клиническому бремени болезни еще и другие проблемы.*

Цель. *Анализ научной литературы по проблеме пост-ковидного синдрома в настоящее время с целью улучшения качества медико-психологического сопровождения переболевших инфекцией COVID-19 лиц.*

Материалы и методы. *При проведении исследования использовались научные публикации в материалах открытой печати, подобранные в соответствии и с целью исследования, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.*

Результаты. *В настоящем обзоре рассмотрены публикации о наиболее частых нейропсихологических последствиях при длительном течении COVID-19–симптомов, о других длительных состояниях. Проанализированы возможные патофизиологические механизмы различной органной дисфункции.*

Заключение. *Данные о последствиях острой инфекции COVID-19, длительном течении пост-ковидного состояния, о присущих им патофизиологических механизмах пока ограничены вследствие относительно недавнего возникновения этого заболевания у человека. Поэтому считается, что идеальная программа пост-ковидной реабилитации должна включать интегративный подход, предполагающий междисциплинарную поддержку и индивидуальные стратегии реабилитации, так как текущие спорадические сообщения о случаях хронических сердечно-сосудистых, эндокринных, метаболических нарушений, о проблемах с репродуктивным здоровьем, могут получить признание как установленные пост-ковидные осложнения.*

Ключевые слова: *инфекция COVID-19; лица молодого возраста; постковидный синдром; реконвалесценты; медико-психологическое сопровождение.*

Введение. Известно, что в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11.02.2020 г. присвоила этой инфекции официальное название – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а Международный комитет по таксономии вирусов 11.02.2020 г. присвоил официальное название возбудителю заболевания – SARS-CoV-2 [1].

Изначально инфекция COVID-19 в основном определялась как инфекция верхних и нижних дыхательных путей. По состоянию на 25.08.2022 г. вследствие текущей пандемии этого заболевания, во всем мире было зарегистрировано 596.119.505 подтвержденных случаев инфекции COVID-19, включая 6.457.101 летальный исход, о которых сообщалось в отчетах ВОЗ [2]. Вместе с тем, в последнее время появляется все больше свидетельств длительных осложнений после выздоровления от COVID-19, а данные разных авторов указывают на широкий тканевой тропизм вируса SARS-CoV-2, поражающего самые разные органы и ткани. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клинические симптомы длительного течения этого заболевания перекрываются, отличаясь от острых проявлений инфекции, и могут сохраняться у выздоровевших пациентов в течение нескольких недель / месяцев, добавляя к общему клиническому бремени болезни еще и другие проблемы [3].

Так, Национальный институт здравоохранения и передового опыта (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE; Великобритания) в совместно изданном Руководстве по долгосрочным последствиям COVID-19 определяет пост-COVID-19-синдром как набор стойких физических, когнитивных и/или психологических симптомов, которые продолжаться более 12 недель после перенесенной болезни и не объясняются альтернативным диагнозом [4]. Определения стойкого пост-COVID-синдрома, хронического синдрома COVID-19 или пост-острого синдрома COVID-19 отчасти перекрываются, но не согласованы между исследователями [5, 6].

По разным данным, заболеваемость длительным COVID-19 оценивается в 10-35%, но может достигать 85% у пациентов с тяжелой формой заболевания и госпитализацией [7-9]. Основными факторами риска длительного течения заболевания полагают сопутствующую патологию, тяжесть острой фазы инфекции, госпитализацию и тип интенсивной терапии, постинфекционный гипервоспалительный статус, степень фибропролиферативных изменений в различных органах [8, 10]. Однако даже на сегодняшний день различные вопросы длительно текущей COVID-19-инфекции и лежащие в их основе патофизиологические механизмы различной органной дисфункции изучены недостаточно.

Цель исследования. Анализ научной литературы по проблеме постковидного синдрома в настоящее время с целью улучшения качества медико-психологического сопровождения переболевших инфекцией COVID-19лиц.

Материалы и методы. При проведении исследования использовались научные публикации в материалах открытой печати, подобранные в соответствии и с целью исследования, которые содержатся в отечественных и зарубежных базах данных.

Результаты и обсуждение. В частности, показано, что нейропсихологические последствия часты при длительном течении COVID-19−симптомов, независимо от тяжести заболевания; так, многократно наблюдаемыми неврологическими симптомами были утомляемость (в 28,3-67,8% случаев), нарушение сна (30,8-56,5%), головная боль (44%), когнитивные нарушения и потеря памяти (25,4-34,2%), нарушение внимания (26,0%), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (22,2%), тревога и депрессия (4,3-6,5%) [11-15], при этом ретроспективный анализ данных показал, что частота неврологических/психиатрических заболеваний в последующие шесть месяцев составила 33,6%. Тревожное расстройство было наиболее частым [16]. Неврологические осложнения, наблюдавшиеся при длительном течении COVID-19, расцениваются как пост-COVID-19-неврологический синдром (PCNS), который включает проблемы от инсульта до синдрома Гийена-Барре, на срок до шести месяцев [17, 18]. Кроме того, сообщают о возникновении новых очаговых или генерализованных припадков [19], рефрактерном эпилептическом статусе [20], тугоухости и преддверно-улитковом неврите [21, 22], о заболеваниях спинного мозга (в частности, о продольно-распространенном поперечном миелите, longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) [23]). Пост-ковидные пациенты могут также испытывать «мозговой туман» и проявлять симптомы, сходные с симптомами миалгического энцефаломиелита или синдрома активации тучных клеток [24].

Наметившиеся тенденции в обследовании также указывают на поражение участков головного мозга, относящееся к обонятельным процессам, физиологически связанным с памятью и эмоциями, через лимбическую систему [25, 26], дисфункция которой может привести к широкому спектру клинических симптомов, как это было показано ранее [27-29]. Последнее может означать, что пост-ковидные



синдромы, такие, как нарушение регуляции исполнительных функций (диссекьютивный синдром), когнитивные нарушения, миоклонус, судороги, деменция и симптомы, подобные болезни Альцгеймера, могут быть связано с несколькими факторами, затрагивающими нескольких центров в головном мозге [30].

Нарушение или дерегуляция многих органов и систем пораженного организма предполагает, что длительное течение инфекции COVID-19 является результатом гипервоспалительных изменений и цитокинового шторма, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [31-33]. Так, о функциональных нарушениях поджелудочной железы, печени, сердца, легких, почек и селезенки сообщалось в 40%, 28%, 26%, 11%, 4% и 4% случаев соответственно, при том, что у 29% пациентов отмечались полиорганные нарушения, а в тяжелых случаях длительного COVID-19 были диагностированы признаки миокардита и панкреатита, вместе с накоплением жира (которое увеличивало объем печени как сопутствующее заболевание, не зависящее от ожирения, гипертонии, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [34]).

Другие длительные симптомы COVID включали аносмию (потеря запах), агевзию (потеря вкуса), дерматологические проявления, миопатии; аносмия сохраняется в 15,3% случаев через 60 дней и в 4,7% через шесть месяцев после перенесенного заболевания [35]. Исследование выявило географические закономерности распространенности нарушений вкуса: в Америке оно имело место в 66,8% случаев, в Европе – в 57,2%, на Ближнем Востоке – в 38,8%, в Восточной Азии – в 13,1%, хотя эти результаты должны интерпретироваться с осторожностью [36].

Кроме того, диагностированы миопатические изменения, характеризующиеся изменение потенциала мышечной мембраны, потеря миозина даже у пациентов с легкой формой инфекции COVID-19 [37]. Отмечено, что такие проявления, как папуло-сквамозные высыпания и ознобление (pernio), иногда продолжались в среднем в течение 20 дней и 12 дней соответственно, с сохранением симптомов в некоторых случаях более 60-70 дней [33].

Рак также считался возможным долгосрочным заболеванием последствия перенесенной инфекции COVID-19 – из-за совпадения с такими механизмами, как повышенный уровень провоспалительных цитокинов (например, IL-1,IL-6, IL-8 и TNF-α), истощение Т-клеток и активация онкогенных путей (например, JAK-STAT и NF-kB), а также окислительный стресс, вызванный инфекцией COVID-19, которые совокупно могут подготовить почву для злокачественной трансформации и развития рака [38]. Вследствие изменения фосфорилирования, белок-белкового взаимодействия эндорибонуклеазы SARS-CoV Nsp15 с белок-супрессором опухоли ретинобластомы (pRb) и S2 была продемонстрирована субъединица SARS-CoV-2 и белки p53 и BRCA1/2, что подтверждает риск развития рака у пациентов с инфекцией COVID-19 в долгосрочной перспективе [38]. Но этот вопрос в настоящее время изучен недостаточно.

Заключение. Понятно, что данные о последствиях острой инфекции COVID-19, длительном течении пост−ковидного состояния, о присущих им патофизиологических механизмах пока ограничены вследствие относительно недавнего возникновения этого заболевания у человека. Однако разные авторы предполагают, что полиорганная дисфункция (в том числе поражение нервной системы, снижение функции легких, сердечно-сосудистые заболевания) обусловлена опосредованной вирусом SARS-CoV-2 прямой цитотоксичностью, гипервоспалением, цитокиновым штормом, а ответные физиологические изменения в соответствующем органе / системы ответственны за специфические пост-COVID-симптомы. Кроме того, изменения молекулярных сигнальных и биохимических путей, приводящих к онкогенной трансформации клеток, привели к выдвижению гипотезы о возможном росте раковых заболеваний в будущем (после пандемии COVID-19). Поэтому считается, что идеальная программа пост-ковидной реабилитации должна включать интегративный подход, предполагающий междисциплинарную поддержку и индивидуальные стратегии реабилитации [39, 40], так как текущие спорадические сообщения о случаях хронических сердечно-сосудистых, эндокринных, метаболических нарушений, о проблемах с репродуктивным здоровьем бесплодие могут получить признание как установленные пост−ковидные осложнения.

Литература:

1. *Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022). − М.: МЗ РФ, 2022. − 249 с.*
2. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 26.08.2022 // URL: https://covid19.who.int/ (доступ 26 августа 2022 г.).*
3. *Mahmud R., Rahman M. M., Rassel M.A., Monayem F.B., Sayeed S., Islam M.S., Islam M.M. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh // PloS One. − 2021. – Vol. 16, N.4. e0249644. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249644.*
4. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. – NICE, RCGP, SIGN Publ.: 01.03.2022. – 106 p.*
5. *Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, N. 1. – P. 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.*

6. *Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C, Pujol J.C., Klaser K., Antonelli M., Canas L.S., Molteni E., Modat M., Jorge Cardoso M., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L.H., Drew D.A., Astley C.M., Joshi A.D., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M.F., Duncan E.L., Menni C., Williams F.M.K., Franks P.W., Chan A.T., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C.J. Attributes and predictors of long COVID // Nat. Med. – 2021. − Vol. 27, N. 4. – P. 626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.*
7. *Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals // Archives of medical research. – 2021. – Vol. 52, N. 6. – P. 575–581. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010.*
8. *Cabrera Martimbianco A.L., Pacheco R.L., Bagattini Â.M., Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review // International J. of Clinical Practice. – 2021. – Vol. 75, N. 10. − e14357. https://doi.org/10.1111/ijcp.14357,*
9. *Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jiménez J., Asensio S., Sanchez R., Ruiz-Torregrosa P., Galan I., Scholz A., Amo A., González-de la Aleja P., Boix V., Gil J., COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study // J. Infect. – 2021. – Vol. 82, N. 3. – P. 378–383. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004.*
10. *Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity // Nat. Med. – 2021. – N. 27. – P. 28–33. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8.*
11. *Carfì A., Bernabei R., Landi F., «Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care» Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // JAMA. − 2020. – Vol. 324, N. 6. – P. 603–605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603*
12. *De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., Benedetti F., Roveri L., Mazza M.G., Brioni E., Giacalone G., Canti V., Sofia V., D'Amico M., Di Napoli D., Ambrosio A., Scarpellini P., Castagna A., Landoni G., Zangrillo A., Bosi E., Tresoldi M., Ciceri F., Rovere-Querini P. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study // PloS One. – 2020. – Vol. 15, N. 10. − e0239570. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570.*
13. *D'Cruz R.F., Waller M.D., Perrin F., Periselneris J., Norton S., Smith L.J., Patrick T., Walder D., Heitmann A., Lee K., Madula R., McNulty W., Macedo P., Lyall R., Warwick G., Galloway J.B., Birring S.S., Patel A., Patel I., Jolley C.J. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia // ERJ Open Research. – 2021. – Vol. 7, N. 1. P. 00655-2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00655-2020.*

14. *Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J.D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // J. Infect. – 2020. – Vol. 81, N. 6. − e4–e6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029.*
15. *Xiong Q., Xu M., Li J., Liu Y., Zhang J., Xu Y., Dong W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study // Clinical microbiology and infection. − 2021. – Vol. 27, N. 1. – P. 89–95. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023.*
16. *Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // Lancet Psychiatry. − 2021. – Vol. 8, N. 5. – P. 416–427. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5.*
17. *Allen C.M., Ramsamy S., Tarr A.W., Tighe P.J., Irving W.L., Tanasescu R., Evans J.R. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination // Ann. Neurol. – 2021. – Vol. 90, N. 2, − P. 315-318. doi: 10.1002/ana.26144.*
18. *Camargo-Martínez W., Lozada-Martínez I., Escobar-Collazos A., Navarro-Coronado A., Moscote-Salazar L., Pacheco-Hernández A., Janjua T., Bosque-Varela P. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment // J. Clin. Neurosci. – 2021. – N. 88, − P. 219–225. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.001.*
19. *Park S., Majoka H., Sheikh A., Ali I. A presumed case of newonset focal seizures as a delayed complication of COVID-19 infection // Epilepsy Behav. Reports. – 2021. – N. 16. – P. 100447. https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100447.*
20. *Carroll E., Neumann H., Aguero-Rosenfeld M.E., Lighter J., Czeisler B.M., Melmed K., Lewis A. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus // Epilepsia. – 2020. – Vol. 61, N. 10. − e135-e139. doi: 10.1111/epi.16683.*
21. *Aasfara J., Hajjij A., Bensouda H., Ouhabi H., Benariba F. A unique association of bifacial weakness, paresthesia and vestibulocochlear neuritis as post-COVID-19 manifestation in pregnant women: a case report // Pan. Afr. Med. J. – 2021. – N. 38. – P. 30. doi: 10.11604/pamj.2021.*
22. *Koumpa F.S., Forde C.T., Manjaly J.G. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19 // BMJ Case Rep. – 2020. – Vol. 13, N. 11. − e238419. doi: 10.1136/bcr-2020-238419.*

23. *Moreno-Escobar M.C., Kataria S., Khan E., Subedi R., Tandon M., Peshwe K., Kramer J., Niaze F., Sriwastava S. Acute transverse myelitis with Dysautonomia following SARS-CoV-2 infection: A case report and review of literature // J. Neuroimmunol. – 2021. – N. 353. – P. 577523. doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577523.*
24. *Décary S., Gaboury I., Poirier S., Garcia C., Simpson S., Bull M., Brown D., Daigle F. Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome // J. Orthop. Sports Phys. Ther. – 2021. – Vol. 51, N. 5. – P. 197-200. doi: 10.2519/jospt.2021.0106.*
25. *Guedj E., Lazarini F., Morbelli S., Ceccaldi M., Hautefort C., Kas A., Radulesco T., Salmon-Ceron D., Eldin C. Long COVID and the brain network of Proust's madeleine: targeting the olfactory pathway // Clin. Microbiol. Infect. − 2021. – Vol. 27, N. 9. – P. 1196–1198. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.015.*
26. *Chiveri L., Verrengia E., Muscia F., Nuzzaco G., Raimondi E., Vecchio E., Bompane D., Mazzone A., Fociani P., Corbellino M., Prelle A. Limbic encephalitis in a COVID-19 patient? // J. Neurovirol. – 2021. – Vol. 27, N. 3. – P. 498-500. doi: 10.1007/s13365-021-00971-3.*
27. *Roxo M.R., Franceschini P.R., Zubaran C., Kleber F.D., Sander J.W. The limbic system conception and its historical evolution // Scientific World J. − 2011. – N. 11. – P. 2428-41. doi: 10.1100/2011/157150.*
28. *Catani M., Dell'acqua F., Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behavior // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2013. – Vol. 37, N. 8. – P. 1724-37. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.001.*
29. *Jo H.J., Kenney-Jung D.L., Balzekas I., Welker K.M., Jones D.T., Croarkin P.E., Benarroch E.E., Worrell G.A. Relationship Between Seizure Frequency and Functional Abnormalities in Limbic Network of Medial Temporal Lobe Epilepsy // Front. Neurol. – 2019. – N. 10. – P. 488. doi: 10.3389/fneur.2019.00488.*
30. *de Erausquin G.A., Snyder H., Carrillo M., Hosseini A.A., Brugha T.S., Seshadri S., CNS SARS-CoV-2 Consortium. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning // Alzheimers Dement. – 2021. – Vol. 17, N. 6. – P. 1056-1065. doi: 10.1002/alz.12255.*
31. *Johansson M., Ståhlberg M., Runold M., Nygren-Bonnier M., Nilsson J., Olshansky B., Bruchfeld J., Fedorowski A. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience // JACC Case Rep. – 2021. – Vol. 3, N. 4. – P. 573-580. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009.*

32. *Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F., Soccal P.M., Nicod L.P., von Garnier C., Swiss COVID Lung Study Group, Swiss Society of Pulmonology. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID // Respiration. − 2021. – Vol. 100, N. 8. – P. 826–841. https://doi.org/10.1159/000517255.*
33. *McMahon D.E., Gallman A.E., Hruza G.J., Rosenbach M., Lipoff J.B., Desai S.R., French L.E., Lim H., Cyster J.G., Fox L.P., Fassett M.S., Freeman E.E. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration // Lancet Infect. Dis. − 2021. – Vol. 21, N. 3. – P. 313–314. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30986-5.*
34. *Dennis A., Wamil M., Alberts J., Oben J., Cuthbertson D.J., Wootton D., Crooks M., Gabbay M., Brady M., Hishmeh L., Attree E., Heightman M., Banerjee R., Banerjee A., COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, N. 3. − e048391. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391.*
35. *Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Hans S., Saussez S. Pathophysiological mechanisms and management of patients with long-time anosmia related to COVID-19 // J. Intern. Med. – 2021. – Vol. 290, N. 2. – P.464-465. doi: 10.1111/joim.13257.*
36. *Cirillo N. Taste alteration in COVID-19: Significant geographical differences exist in the prevalence of the symptom // J. Infect. Public Health. – 2021. – Vol. 14, N. 8. – P. 1099-1105. doi: 10.1016/j.jiph.2021.07.002.*
37. *Rodriguez B., Nansoz S., Cameron D.R., Z'Graggen W.J. Is myopathy part of long-Covid? // Clin. Neurophysiol. – 2021. – Vol. 132, N. 6. – P. 1241-1242. doi: 10.1016/j.clinph.2021.03.008.*
38. *Saini G., Aneja R. Cancer as a prospective sequela of long COVID-19 // Bioessays. – 2021. – Vol. 43, N. 6. − e2000331. doi: 10.1002/bies.202000331.*
39. *Agostini F., Mangone M., Ruiu P., Paolucci T., Santilli V., Bernetti A. Rehabilitation setting during and after Covid-19: An overview on recommendations // J. Rehabil. Med. − 2021. – Vol. 53, N. 1. − jrm00141. https://doi.org/10.2340/16501977-2776.*
40. *Ковлен Д.В., Абусева Г.Р., Хозяинова С.С., Кондрина Е.Ф., Подберезкина Л.А., Ищук В.Н., Карпова Т.Н., Коноплянкин И.В., Ковалев А.С., Толмачев С.В. Реабилитация пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, на втором и третьем этапах // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 3. С. 243–249. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar109250.*

ПАТОБИОМ КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ РАНЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ

Хомякова Т.И.[1], Хомяков Ю.Н.[2], Диатроптова М.А.[1]
[1]Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»,
[2]Научно-исследовательский институт «Эпидемиологии» Роспотребнадзора,
Москва

Резюме. *Патобиом как совокупность микроорганизмов, образующих стабильное сообщество, использующих макроорганизм как экологическую нишу для роста и размножения, но, в отличие от нормобиома, не обеспечивающих адекватное удовлетворение потребностей хозяина, может оказывать влияние на течение и исход большинства патологических состояний, в том числе травм. В данной работе приводятся результаты исследования транслокации отдельных компонентов микробиома, в частности, лактобацилл при моделировании полнослойной раны у крыс Wistar. Высказывается гипотеза о том, что предсуществующий патобиом кишечника может рассматриваться как фактор риска неблагоприятного течения раневых повреждений кожи.*

Ключевые слова: *патобиом, крысы, модель полнослойной раны, эндогенное происхождение инфекции.*

Введение. Проблемы инфицирования кожных ран и их санирования сохраняет актуальность, несмотря на значительный прогресс в разработке антибиотиков и антисептиков, применяемых для их лечения. Независимо от этиологии раневого повреждения течение воспалительного процесса с последующей репарацией раны. По определению, рана может быть определена как инфицированная, когда присутствие и последующее размножение микроорганизмов приводит к местной или системной реакции у человека [8]. Раневая инфекция связана с замедленным заживлением, хроническим течением раны, повышенным риском госпитализации, потерей конечности или пальца и увеличением расходов на здравоохранение. Определение факторов риска, которые могут стать основой для неблагоприятного течения раневых поражений позволит принимать соответствующие меры и не допустить осложненного течения процесса, а, значит, способствовать более быстрому заживлению ран, тем самым снижая риск негативных последствий

Роль микробиома кожи в заживлении ран, несмотря на общепринятую парадигму о миграции патогенов с кожи в рану с последующим осложненном

течении процесса заживлении, неоднозначна. Многие виды кожных бактерий человека способны превращать ароматические аминокислоты в так называемые следовые амины (трейс-амины,ТА), которые могут инициировать образование дофамина и серотонина из предшественников. Поврежденные эпителиальные клетки выделяют гормон адреналин (эпинефрин), который активирует β2-адренорецептор (β2-АР), нарушая миграционную способность кератиноцитов и, таким образом, блокируя реэпителизацию. Следовые амины поскольку они действуют как антагонисты β2-АР и, таким образом, ослабляют эффекты адреналина. В результате не только ТА, но и кожные бактерии, продуцирующие ТА, ускоряют заживление ран [6].

В здоровом организме, характеризующемся, не в последнюю очередь, наличием нормобиома кишечника и адекватным функционированием эпителиального барьера, иммунная защита своевременно нейтрализует угрозу развития экзогенной инфекции, препятствуя также транслокации патогенов, в незначительной доле содержащихся в структуре микробиома. Инфламмасомы, постоянно формирующиеся в кишечном эпителиальном барьере млекопитающих координируют сложную реакцию репарации тканей, включая индукцию антимикробных пептидов, противовоспалительных цитокинов и репаративной пролиферацией эпителиальных стволовых клеток. При наличии воспаления в кишечнике наряду с нарушением адекватности иммунного контроля доли патогенных и условно-патогенных микроорганизмов происходит нарушение барьерной функции эндотелия. [7]. Рассматривая преимущественного экзогенный путь инфицирования ран, следует учитывать также вероятность эндогенного инфицирования как за счет миграции патогенов с поверхности окружающих участков кожи, так и вследствие транслокации из кишечника в зону локального воспаления, вызванного раневым повреждением.

Экспериментальные исследования, проводимые на животных моделях, позволяют понять пути инфицирования и возможности принятия профилактических мер по снижению вероятности осложненного течения, вызванного инфекциями различного происхождения, при этом используя потенциал регулирующего и положительного эффекта бактерий как из окружающего кожного микробиома, так и за свет обеспечения функционирования адекватного нормобиома кишечника. В отношении роли нормобиома патобиома литературные данные противоречивы [4]. В экспериментальных исследованиях было показано, что у безмикробных мышей в моделях ишемии и реперфузии, как и при ЛПС и каррагинан-индуцированном болевом синдроме проявляется противовоспалительный фенотип макрофагов и снижение реакции гиперноцицепции [1]. С другой стороны, хронический воспалительный ответ на мышиных моделях колита, артрита и астмы у безмикробных животных может усугубиться или иметь большую продолжительность [3,5]. Полное отсутствие бактерий в кишечнике у безмикробных мышей в модели раны обеспечило более быстрое заживление на коже без рубцов.

Воспалительный процесс в этом случае протекал с низким уровнем нейтрофилов и высоким уровнем альтернативно активных макрофагов, а при усиленном ангиогенезе в области раны [2]. С другой стороны, в ряде работ показан положительный эффект лактобацилл и их метаболитов на динамику и тип заживления ран, снижение вероятности формирования грубых шрамов [9].

Цель работы. Оценка общей обсемененности ран в модели полнослойной раны у крыс Wistar и выявление лактобацилл в ране в разные сроки после формирования повреждения кожи.

Материалы и методы. В исследовании было использовано 10 половозрелых самцов крыс Wistar с массой тела 180-200 г. исследование микробиологической загрязненности раны проводили методами стандартных бактериологических посевов на селективные среды на 0, 3 и 7 дни эксперимента в соответствии с Приказом Минздрава СССР от 22.04.1985 N 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» (вместе с «Методическими указаниями по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях»). Эксперимент проводился в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденным и введенным в действие Приказом Ростехрегулирования от 02.12.2009 (№544-ст, ГОСТ Р 53434-2009) и ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами», в соответствии с Европейской Директивой 2010/63. Исследование получило одобрение ЛЭК ФГБНУ НИИ МЧ (Протокол №39 от 06.06.2022) Для моделирования полнослойной кожной раны крысам под эфирным наркозом в межлопаточной области спины удаляли шерсть и обрабатывали поверхность кожи 70% этиловым спиртом. Затем при помощи стерильных хирургических ножниц и пинцета там же наносим резанную полнослойную кожную рану диаметром 16мм. Для наблюдения за контракцией раны место повреждения фотографировали со стандартного расстояния на разных сроках: до операции, сразу после иссечения кожного лоскута, на 3 и 7 сутки после операции. С поверхности раны влажным тампоном стерильно брали мазки, которые помещали в ГРМ-бульон. Через два часа производили посев на селективные питательные среды, рекомендуемые в Приказе МЗ №535, а также на лактобак-агар для выявления лактобацилл. Наличие бактерий оценивали в (+), определение проводили до рода. Для подтверждения эндогенного происхождения был проведен сравнительный анализ антибиотикорезистентности лактобацилл, выделенных из раневой поверхности и из фекалий крыс. Кроме того, у животных у которых были обнаружены лактобациллы в мазках с раневой поверхности, была проведена оценка уровня лактобацилл в фекалиях крыс путем серийного разведения и посева на селективную среду.

Результаты и обсуждение. В мазках с раневой поверхности у крыс Wistar были обнаружены грамположительные факультативно анаэробные бактерии, по культуральным свойствам и морфологически идентифицированные как лактобациллы. Доля таких крыс составляла 60%, количество бактерий. Исследование антибиотикорезистентности подтвердило идентичность бактерий лактобациллам, выделенным из фекалий этих же животных. У животных, у которых из раны были выделены лактобациллы, заживление шло более эффективно. У животных, у которых не было выявлено лактобацилл, были обнаружены грамположительные кокки, идентифицированные как Streptococcus sp. и Staphylococcus sp. (Таблица 1). ПО результатам оценки уровня лактобацилл в фекалиях было обнаружено, что это показатель коррелирован, с одной стороны, с наличием лактобацилл в ране, а с другой стороны – с ростом патогенных кокков в ране в течение срока исследования. При количестве лактобацилл 10^5- 10^7 КОЕ/г фекалий они обнаруживались в ране с нарастающим в течение исследования титре. При уровне лактобацилл 10^4 КОЕ/г лактобацилл в ране не было обнаружено, но определялся рост патогенных кокков.

Таблица 1.

Результаты бактериологического анализа мазков с раневой поверхности крыс в разные сроки заживления раны и в фекалиях на 7 день после нанесения раны

Крыса	1 день		3 день		7 день		
	Лакто бациллы	прочие бактерии	Лакто бациллы	прочие бактерий	Лакто бациллы	прочие бактерии	Лакто-бациллы в фекалиях (КОЕ/Г)
1	+	-	++	-	+++	-	10^7
2	-	-	-	Грам+ кокки	-	Грам+ кокки	10^4
3	-	-	-	Грам+ кокки	-	Грам+ кокки	10^4
4	+	-	++	-	+++	-	10^6
5	+	-	+++	-	+++	-	10^6
6	+	-	++	-	+++	-	10^7
7	-	-	-	Грам+ кокки	-	Грам+ кокки	10^5
8	+	-	++	-	+++	-	10^5
9	+	-	++	-	+++	-	10^6
10	-	-	-	Грам+ кокки	-	Грам+ кокки	10^4

По результатам оценки устойчивости и чувствительности на стандартной панели антибиотиков была обнаружена различная устойчивость лактобацилл к антибиотикам. Оба штамма, выделенные у крысы №9, были чувствительными ко всем антибиотикам. У лактобацилл животных №№4, 5, 6 и 8 была обнаружена резистентность к гентамицину и ципрофлоксацину, кроме того, у животного №1 лактобациллы были резистентны к ампициллину. Во всех случаях профили антибиотикограммы штаммов, выделенных из фекалий и с поверхности раны у одного и того же животного, совпадали, что подтверждает эндогенное происхождение бактерий в ране. Наличие лактобацилл препятствовало развитию стафилококковой и стрептококковой инфекции в ране.

Таблица 2.

Данные антибиотикограмм лактобацилл из фекалий и из мазка с поверхности раны

Антибиотики	Место выделения лактобацилл	№ животных					
		1	4	5	6	8	9
Ампициллин	Рана	R	S	S	S	S	S
	Кишечник	R	S	S	S	S	S
Клиндамицин	Рана	S	S	S	S	S	S
	Кишечник	S	S	S	S	S	S
Эритромицин	Рана	S	S	S	S	S	S
	Кишечник	S	S	S	S	S	S
Тетрациклин	Рана	S	S	S	S	S	S
	Кишечник	S	S	S	S	S	S
Левомицетин	Рана	S	S	S	S	S	S
	Кишечник	S	S	S	S	S	S
Гентамицин	Рана	R	R	R	R	R	S
	Кишечник	R	R	R	R	R	S
Ципрофлоксацин	Рана	R	R	R	R	R	S
	Кишечник	R	R	R	R	R	S

Заключение. Таким образом, в зависимости от состояния микробиома, возможна степень транслокация лактобацилл из толстой кишки в область раневой поверхности. При низком уровне лактобацилл, характерном для патобиома кишечника, предсуществующего повреждению, может иметь место транслокация патогенных кокков, которая приводит к эндогенному инфицированию раны

Идентичность антибиотикорезистентности штаммов лактобацилл, выделенных из кишечника и с раневой поверхности позволяет говорить об эндогенном источнике бактерий в ране. Наличие лактобацилл в ране обеспечивает

бактерицидное действие в отношении патогенных микроорганизмов. Наличие предсуществующего патобиома может быть фактором риска более тяжелого и длительного процесса заживления раны.

Литература:

1. *Amaral, F. A., D. Sachs, V. V. Costa, C. T. Fagundes, D. Cisalpino, T. M. Cunha,S. H. Ferreira, F. Q. Cunha, T. A. Silva, J. R. Nicoli, et al. 2008. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. Proc. Natl.Acad. Sci. USA 105: 2193–2197.*
2. *Canesso M. C. C., Vieira A. T. Castro T. B. R, Schirmer B. G. A., Cisalpino D., Martins F. S., Rachid M.A., Nicoli J.R., Teixeira M. M., Barcelos L.S. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal Microbiota. J Immunol 2014; 193:5171-5180; Prepublished online 17 October 2014;doi: 10.4049/jimmunol.1400625 http://www.jimmunol.org/content/193/10/5171.*
3. *Hernández-Chirlaque C., Aranda C.J., Ocón B., Capitán-Cañadas F., Ortega-González M., Carrero J.J., Suárez M.D., Zarzuelo A., de Medina F.S., Martínez-Augustin O. Germ-free and antibiotic-treated mice are highly susceptible to epithelial injury in DSS colitis. J. Crohns Colitis. 2016;10:1324–1335. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw096.*
4. *Luqman A, Götz F. The Ambivalent Role of Skin Microbiota and Adrenaline in Wound Healing and the Interplay between Them. Int J Mol Sci. 2021 May 8;22(9):4996. doi: 10.3390/ijms22094996. PMID: 34066786; PMCID: PMC8125934.*
5. *Maslowski, K. M., A. T. Vieira, A. Ng, J. Kranich, F. Sierro, D. Yu, H. C. Schilter, M. S. Rolph, F. Mackay, D. Artis, et al. 2009. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43.Nature 461: 1282–1286.*
6. *Mohtashami M, Mohamadi M, Azimi-Nezhad M, Saeidi J, Nia FF, Ghasemi A. Lactobacillus bulgaricus and Lactobacillus plantarum improve diabetic wound healing through modulating inflammatory factors. Biotechnol Appl Biochem. 2021 Dec;68(6):1421-1431. doi: 10.1002/bab.2064. Epub 2020 Nov 17.*
7. *Rathinam V.A.K., Chan F.K. Inflammasome, Inflammation, and Tissue Homeostasis. Trends Mol Med. 2018 Mar;24(3):304-318. doi: 10.1016/j.molmed.2018.01.004. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29433944; PMCID: PMC6456255.*
8. *Sandoz H An overview of the prevention and management of wound infection. Nursing Standard. 2022 doi: 10.7748/ns.2022.e11889 Published online: 30 August 2022.*
9. *Tsai WH, Chou CH, Huang TY, Wang HL, Chien PJ, Chang WW, Lee HT. Heat-Killed Lactobacilli Preparations Promote Healing in the Experimental Cutaneous Wounds. Cells. 2021 Nov 22;10(11):3264. doi: 10.3390/cells10113264. PMID: 34831486; PMCID: PMC8625647.*

ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19, У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВНГ РФ УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА

Чернов В.С.[1], Патлусов Е.П.[1], Козлов К.В.[2], Земсков М.Е.[2]
[1]5 военный клинический госпиталь войск
национальной гвардии Российской Федерации,
г. Екатеринбург,
[2]Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *Проведен анализ клинического течения COVID-19 у военнослужащих ВНГ РФ Уральского региона. Из особенностей установлено, что прогрессирование COVID-19 является следствием чрезмерного иммунного ответа организма, а ингибирование цитокинового пути на уровне ИЛ-6 с помощью тоцилизумаба является эффективным способом управления данной дисрегуляцией. Также отмечено, что ежедневную дозу витамина D нужно увеличить.*

Ключевые слова: *COVID-19, клиническое течение, терапия, ИЛ-6, витамин D.*

Вот уже более 2 лет основной проблемой систем здравоохранения остается инфекция вызванная SARS-CoV-2 [1,2]. По состоянию на 21.04.2022 число зараженных вирусом SARS-CoV-2 в мире составило 506 млн человек, и в России 18,1 млн человек [1,2,3,4]. С марта 2020г. по апрель 2022 г. в Свердловской области, вышедшей на 4 место в РФ по количеству случаев COVID-19, было выявлено более 437 тыс. пациентов с коронавирусной инфекцией. В 5 ВКГ ВНГ РФ инфекционное отделение работает в условиях СПЭР с мая 2020г. по настоящее время.

Цель работы. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией, находящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ.

Материалы и методы. Исследование проводилось в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбург, в период с мая 2020 года по декабрь 2021 года, в основу положен анализ проспективного, когортного, рандомизированного, контролируемого и динамического обследования 551-го больного COVID-19. Критерии включения: лица старше 18 лет с диагнозом коронавирусная инфекция, подтвержденная методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, отрицательный ПЦР на наличие коронавируса.

Результаты и обсуждение. При анализе клинических данных установлено, что мужчин было достоверно больше – 64,2% (354 человек), против 35,8% (197 человек) у женщин (p<0,001) соответственно. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин (27,14±0,2 кг/м^2) и женщин (27,22±0,3 кг/м^2, p=0,77) значимо не различался, однако мужчины были достоверно моложе (36,02±0,7) против (43,38±0,9) у женщин p=0,001. По данным КТ ОГК количество пациентов без пневмонии (КТ0) составило 34,5% (190 человек), КТ1 – 33,2% (183 человека), КТ2 – 21,2% (117 человек), КТ3 – 9,1% (50 человек), КТ 4 – 2,0% (11 человек). Не нуждались в кислородной поддержке 47,5% (262 человека), получали увлажненный O_2 – 52,5%, требовали реанимационных мероприятий в ПИТе и НИВЛ – 54 человека (9,8%).

Проведено исследование уровней витамина D у пациентов с установленным диагнозом коронавирусной инфекции. У всех пациентов выявлены низкие уровни витамина D (даже в летний период). Была выявлена прямая корреляционная связь с тяжестью течения болезни.

Нами изучалось влияние препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 (тоцилизумаб) на течение COVID-19 у 54 пациента с тяжелым и критическим течением, получавших стандартную терапию, включавшую дексаметазон, а также тоцилизумаб 400 мг в/в болюсно однократно. После его введения у всех пациентов в течение суток наблюдалось разрешение лихорадки с отчетливым облегчением клинических симптомов. Наблюдалось статистически значимое снижение O_2-потребности со 2 по 5-й день после применения тоцилизумаба. У 39 пациентов выявлялся регресс рентгенологических изменений на КТ ОГК. Все включенные пациенты имели повышенный уровень ИЛ-6, который постепенно снижался параллельно с клиническим и рентгенологическим улучшением.

Выводы. Можно утверждать, что ежедневную дозу витамина D нужно увеличить, это должно войти в глобальную стратегию борьбы с пандемией, это особенно актуально в регионах с низким уровнем солнечной активности (Уральский и Сибирский регионы). Установлено, что прогрессирование COVID-19 является следствием чрезмерного иммунного ответа организма, а ингибирование цитокинового пути на уровне ИЛ-6 с помощью тоцилизумаба является эффективным способом управления данной дисрегуляцией.

Литература:

1. *Гумилевский, Б.Ю., Особенности Иммунопатогенеза Новой Коронавирусной Инфекции / А.В. Москалев, О.П.Гумилевская, В.Я. Апчел, В.Н. Цыган // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. № 1 (73). С. 187-198.*
2. *Жданов, К.В. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре / К.В. Жданов, Ю.И. Буланьков, С.М. Захаренко // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. 2 (70). С. 7-10.*

3. Касьяненко, К.В., Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19/К.В. Касьяненко, К.В. Козлов, О.В.Мальцев и др. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 29 0–294. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719.

4. Шперлинг, М.И. Моноцитоз у больных коронавирусной пневмонией, на фоне лечения глюкокортикоидами / Шперлинг М.И., Ковалев А.В., Сукачев В.С. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 23. - №4. - С. 105-112. doi: 10.17816/brmma83090.

МАЛЯРИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Шабалина А.Ю.[1], Коваленко А.Н.[1], Соловьев А.И.[1], Капацына В.А.[2], Потехин И.В.[1], Филиппов Я.С.[1], Арюков А.Р.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

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

Резюме. *В статье приводятся результаты анализа клинических проявлений, особенностей диагностики, в том числе эпидемиологическая характеристика 89 пациентов с малярией. Особое внимание уделено falciparum-малярии из-за тяжелого, потенциально неблагоприятного течения у неимунных лиц. Обсуждаются сложности этиотропной терапии тропической малярии, проблема устойчивости возбудителя к противомалярийным препаратам.*

Ключевые слова: *малярия, Plasmodium falciparum, клинические наблюдения, противомалярийная терапия.*

Введение. Малярия – группа трансмиссивных инфекционных заболеваний, передаваемых человеку при укусах самками комаров рода Anopheles, вызывается паразитическими протистами рода Plasmodium. Малярия остается в центре внимания медицинских специалистов Российской Федерации (РФ) из-за некоторых факторов. Сохраняющиеся условия для распространения малярии на территории РФ сочетаются с увеличивающимся количеством лиц, прибывающих из малариогенных регионов. По данным Роспотребнадзора РФ за 2013-2021 гг. зарегистрировано 878 больных малярией, в среднем 90 пациентов в год. К сожалению, регистрируются смертельные исходы от завозных случаев малярии [9]. Своевременная диагностика малярии остается на низком уровне как из-за незнания врачами клинических проявлений заболевания, так и из-за

игнорирования эпидемиологических данных. Наконец, отсутствие в РФ современных эффективных препаратов для терапии малярии (комбинированные препараты на основе артемизинина), а также практическое отсутствие «классических» препаратов (хинин, примахин и др.), наряду с растущей изменчивой резистентностью плазмодиев к имеющейся противомалярийной терапии, существенно затрудняют лечение больных.

Цель исследования. Анализ эпидемиологических, клинико-лабораторных характеристик течения, а также первичной диагностики и эффективность терапии завозных случаев малярии в Санкт-Петербурге за 2015-2021 гг.

Материалы и методы. Были проанализированы медицинские карты стационарных больных для оценки клинических проявлений, данных лабораторных исследований у 89 пациентов с малярией, наблюдавшихся на лечении в инфекционных стационарах Санкт-Петербурга в 2015-2021 гг. В группу исследования включено 89 человек, 79 мужчин и 10 женщин, возраст пациентов от 19 до 67 лет. Граждан РФ 74 человека, остальные иностранцы.

Результаты и обсуждение. Изучение эпидемиологического анамнеза установило, что 86% (n=78) пациентов прибыли из стран Африки, 11% (n=9) – из Южной Азии, и только двое (3%) из Южной Америки. Граждане России заражались малярией на территориях эндемичных стран при посещениях их с деловой (30 случаев), туристической (22 случая), служебной (22 случая) целями.

В исследовании не выявлены случаи завоза малярии из Центральной Азии или Закавказья. Однако зафиксирован необъяснимый случай тропической малярии у пациента, прибывшего из Монголии.

Завоз малярии в 74 случаях (79%) осуществлен гражданами РФ, в 20 случаях (21%) – гражданами других стран. У большинства прибывших из Азии выявлялся Pl. vivax (75%), у пациентов из Африки были обнаружены три возбудителя (Pl. vivax – 55%, Pl. falciparum – 40%, Pl. ovale – 5%). У больных из Америки идентифицирован Pl. falciparum (рис.1).

Диагноз малярии на догоспитальном этапе установлен у 51% пациентов. Около трети больных были госпитализированы с диагнозом ОРВИ, 6% – лихорадка неясного генеза, 2% поступили в стационар с подозрением на острый гастроэнтерит, по одному пациенту с диагнозом менингита и пневмонии.

Врачами приемного покоя инфекционного стационара диагноз малярии был незамедлительно верифицирован обнаружением возбудителя в мазках крови в 81% случаев. Остальные больные были госпитализированы с диагнозом ОРВИ (17%), острый энтероколит (1%) или с подозрением на другие нозологии (лихорадка неясного генеза, вирусный гепатит, брюшной тиф, менингит) (рис. 2).

Клинически заболевание характеризовалось: лихорадкой (97%), слабостью (98%), ознобом (66%), головной болью (52%), диспепсическими явлениями (16%). Гепатомегалия была выявлена у 64% пациентов, а спленомегалия – у 44% больных. Лихорадка фебрильного уровня наблюдалась преимущественно



Рис.1.
Этиологическая структура возбудителей малярии в Санкт-Петербурге



	Малярия	ОРВИ	Лихорадка неясного генеза	Острый гастроэнтерит	Менингит	Пневмония
Скорая помощь	51%	39%	6%	2%	1%	1%
Приемное отделение	81%	17%	1%	1%	0%	0%

Рис.2.
Диагностика малярии на этапах медицинской помощи у 89 пациентов в Санкт-Петербурге

у лиц с falciparum-малярией, при других формах чаще регистрировался субфебрилитет. Типичная для малярии триада симптомов «озноб > жар > проливной пот» верифицирована только для falciparum-малярии у неимунных лиц (т.е. граждан России, ранее не болевших малярией и не получавших профилактически противомалярийные препараты).

При исследовании крови анемия установлена в 46% случаев, а тромбоцитопения и ускоренное СОЭ отмечены у 89%.

В докладе ВОЗ о малярии сообщается, что в 2020 г. в мире было зарегистрировано около 241 миллиона случаев заболевания малярией и 627 000 смертей от малярии, что превосходит показатели за 2019 г. на 14 миллионов случаев заболевания и на 69 000 случаев смерти. Новая методология учета причин смерти применялась в отношении 32 стран Африки к югу от Сахары, на долю которых приходится примерно 93% всех случаев смерти от малярии в мире. Благодаря применению этой методологии было установлено, что с 2000 г. от малярии умерло гораздо больше африканских детей, чем предполагалось ранее. На Африканский регион ВОЗ по-прежнему приходится непропорционально высокая доля глобального бремени малярии. В 2020 г. в Африке произошли 95% всех случаев заболевания малярией и 96% случаев смерти от нее. Более половины всех случае смерти от малярии произошло в четырех африканских странах: Нигерии (31,9%), Демократической Республике Конго (13,2%), Танзания (4,1%) и Мозамбике (3,8%) [9].

Терапия пациентов с vivax-малярией успешно проводилась хлорохином. Ввиду возможности длительного носительства брадиспоразоитов при трехдневной малярии, предусмотрен двухнедельный курс примахином у данных пациентов, но на данный момент препарат в РФ не выпускается, поэтому противорецидивное лечение не проводилось.

При обнаружении Pl. falciparum применялись мефлохин и доксициклин, а также зарубежные комбинированные препараты, такие как Malacur (dihydroartemisinin 40 mg, piperaquine phosphate 320 mg). Назначение препаратов осуществлялось решением консилиума [1]. Проблему составляет и отсмутствие раствора хинина для внутривенного введения. Пять пациентов самостоятельно принимали привезенные ими противомалярийные препараты до госпитализации, однако это лечение существенного влияния на течение заболевания не оказало. Выраженная анемия у части больных потребовала трансфузий компонентов крови.

Тропическая малярия, являющаяся причиной тяжелого течения с возможным летальным исходом у неимунных лиц, требует как можно более раннего выявления с последующей терапией [4; 9-11]. Лишь в 11% случаев пациенты поступали на 3-7 день болезни, остальные – в первые два дня.

В анализированной группе зафиксирован один летальный исход у пациента с тропической малярией [2].

Значимым моментом в профилактике и диагностике малярии станет состоявшаяся регистрация в марте 2021 г. первого в РФ ПЦР-теста для диагностики малярии, созданного в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». Данный тест может быть использован для скрининга прибывших из эндемичных территорий лихорадящих пациентов, а также как дополнительный к микроскопии метод диагностики [7].

ВОЗ одобрила применение первой вакцины против малярии RTS,S, которая сможет спасать ежегодно в Африке десятки тысяч детей. С 2019 года в клинических испытаниях препарата приняли участие более 800 тыс. детей в Гане, Кении и Малави. Вакцину против малярии разрабатывали около 30 лет [10].

В РФ существует проблема отсутствия эффективных противомалярийных препаратов. Сокращение числа случаев малярии на территории Российской Федерации привело к снижению спроса на противомалярийные средства. Кроме того, большинство современных эффективных лекарственных препаратов, включая артемизинсодержащие, не имеют регистрации в РФ. Существенно затрудняет подбор эффективной противомалярийной терапии и распространение лекарственной устойчивости. Если проблема универсальной устойчивости возбудителя тропической малярии к хлорохину известна с 1960-х гг., то распространение устойчивости к другим противомалярийным средствам продолжает развиваться и является предметом постоянного мониторинга органов здравоохранения и экспертов ВОЗ. Это диктует необходимость подбора индивидуальной схемы лечения с учетом данных о резистентности возбудителя в конкретной стране или регионе, а также применение комбинированных схем лечения, предпочтительнее с включением препаратов из группы артемизина.

Заключение. В 2015-2021 гг. в процессе оказания медицинской помощи больным малярией были отмечены следующие негативные тенденции: несвоевременная диагностика заболевания, недостаточная обеспеченность противомалярийными препаратами, рост числа завозных случаев малярии. Задержка с диагностикой и началом противопаразитарной терапии увеличивает риск летальных исходов от тропической малярии и возникновению поздних рецидивов трехдневной малярии. В тоже время, наблюдается положительная динамика в виде своевременного обращения пациентов за медицинской помощью, что также влияет на исход заболевания в сторону увеличения частоты выздоровления.

Литература:

1. *Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 9 августа 2005 г. N 494 г. Москва. О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям. - URL: https://rg.ru/2005/09/09/lekarstva-doc-dok.html (дата обращения: 09.09.2022).*

2. Иванова Т.Н., Худякова С.А. Опыт работы по предупреждению последствий завоза малярии в условиях мегаполиса: Москва, Россия. 2016; 8-11.
3. Коваленко А.Н., Карев В.Е., Соловьев А.И., Васильева М.В., Исаков А.Н., Капацына В.А. Тропическая малярия с летальным исходом. Архив патологии. 2020;82(6):50–54. https://doi.org/10.17116/patol20208206150
4. Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярия. – М.: Медицина, 1983. – 224 с.
5. Нечаев В.В., Яровая И.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика завозной тропической лихорадки денге. Журнал инфектологии. 2021;13(1):78-85. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-78-85.
6. Сергиев В.П. Малярия. Паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы: руководство для врачей / Лобзин Ю.В., Козлов С.С. – СПб.: Фолиант, 2016. – С. 172–205.
7. Сергиев В.П., Баранова А.М. Проблемы клинической диагностики и лечения P. falciparum-малярии в Российской Федерации. Терапевтический архив 11, 2018; 89(8):4-119 [Sergiev V.P., Baranova A.M. Problemi klinichescoi diagnostici I lechenia P. falciparum-malarii v Rossiiskoi Fediracii. Ter Arkh. 2018;89(8):4-119 (In 29. Russ.)], doi: 10.26442/terarkh201890114-8.
8.Якубцевич Р.Э., Балла А.А. Клинический случай успешного лечения тяжелой формы тропической малярии, осложненной синдромом полиорганной дисфункции. Журнал гродненского государственного медицинского университета. 2022; 20(2): 226-231.
9. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. – WHO, Geneva. – 2015. – 317 p. Available at: https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/.
10. Hawadak J, Dongang Nana RR, Singh V. Global trend of Plasmodium malariae and Plasmodium ovale spp. malaria infections in the last two decades (2000-2020): a systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2021 Jun 3;14(1):297. doi: 10.1186/s13071-021-04797-0. PMID: 34082791; PMCID: PMC8173816.
11. Milner DA Jr. Malaria Pathogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Jan 2;8(1):a025569. doi: 10.1101/cshperspect.a025569. PMID: 28533315; PMCID: PMC5749143.

ВСЕРОССИЙСКАЯ ЕЖЕГОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ТЕЗИСЫ

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Александрова Т.В., Таубэ А.А., Демидова О.А., Журавлева М.В.
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ,
Москва

Цель исследования. Анализ стоимости болезни и поиск наиболее эффективных стратегий антибиотикотерапии нижних дыхательных путей. Проведено изучение назначений антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары Москвы (ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ»). Основным критерием включения в ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование было назначение в качестве моно- или комбинированной терапии антибактериального препарата цефлоспоринового ряда. Критерием эффективности терапии была нормализация температуры тела пациента в течение 48-72 часов после начала терапии.

Больные были разделены на возрастные категории, в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: молодой, средний, пожилой, старческий, долгожители. Данные двух последних категорий были объединены. В исследовании участвовали амбулаторные карты 51 пациента молодого возраста, 154 пациентов среднего возраста, 185 пациентов пожилого возраста, 210 пациентов старческого возраста и долгожителей.

Анализ структуры назначений антибиотикотерапии не показал статистически значимых отличий между возрастными категориями по классификации ВОЗ. Продолжительность госпитализации также статистически неразличима. Медиана количества дней госпитализации для пациентов молодого возраста составила 9,8 дней, среднего – 10,4, пожилого – 11 дней, старческого возраста и долгожителей – 11 дней. Анализ частоты смены стратегии антибиотикотерапии в результате неэффективности стартовой терапии показал, что данный показатель является самым высоким для молодых пациентов. В 74% (38 пациентов) случаев терапии молодых пациентов наблюдалась замена схемы антибиотикотерапии в результате неэффективности стартовой эмпирической терапии. Наиболее эффективной была стартовая схема терапии для пациентов среднего возраста, только у 28% (44 пациента) происходила замена первичной антибиотикотерапии (одна или более). У пациентов пожилого и старческого возраста замена стартовой терапии происходила в 40% (74 пациента) и 36% (75 пациентов) случаев соответственно.

Более часто с диагнозом внебольничная терапия попадают пациенты старческого возраста и долгожители, обнаружено больше медицинских карт пациентов данной возрастной категории. Диагноз внебольничной пневмонии реже остальных возрастных категорий ставится пациентам молодого возраста. Структура назначений антибиотиков цефалоспоринового ряда в разных возрастных категориях существенно не различалась. Анализ правильности назначений антибиотикотерапии показал, что более тщательно подходили к назначениям пациентам более старшего возраста, поэтому смена первичных назначений происходила реже. Сопутствующие и хронические заболевания встречаются чаще у лиц пожилого и старческого возраста. Нежелательные реакции чаще встречались у лиц пожилого и старческого возраста. Стоимость непосредственно антибиотикотерапии для пациентов разных возрастных категорий значимо не различается.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА

Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,
г. Саранск

Ограничительные меры, проводимые в связи с новой коронавирусной инфекцией, значительно снизили циркуляцию респираторных вирусов. Однако после двухлетнего перерыва распространение возбудителей острых респираторных инфекций в человеческой популяции возобновилась.

Одной из актуальных проблем этиотропной терапии респираторных инфекций является резистентность циркулирующих штаммов, в связи, с чем важным направлением в борьбе с данными заболеваниями является создание новых эффективных противовирусных средств.

Отечественным противовирусным препаратом является триазавирин, который обладает широким спектром противовирусной активности в отношении респираторных вирусов. Основным механизмом действия препарата является ингибирование синтеза вирусных рибонуклеиновых кислот (РНК) и репликации геномных фрагментов.

Цель исследования. Провести анализ клинической эффективности препарата триазавирин у пациентов с гриппом.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, которые получали в качестве этиотропной терапии противовирусный препарат – триазавирин в дозе 250 мг/сут в 3 приема на протяжении 5

дней. У всех диагноз гриппа подтверждался путем исследования мазков из носоглотки методом ПЦР. Грипп A(H3N2) был диагностирован в 64,2% случаев, грипп A(H1N1) pdm09 – в 21,4% и грипп B – в 14,3% случаях.

Результаты. Течение гриппа у всех больных было расценено как среднетяжелое. Большая часть больных поступила в стационар на 3-е сутки болезни (77,7%). К моменту поступления в стационар у 64,3% пациентов температура тела повышалась до фебрильных цифр, у 21,4% отмечалась субфебрильная температура, у 14,3% – гиперпиретическая температура.

Симптомы общей интоксикации наблюдались у всех заболевших. Общая слабость и недомогание отмечались у 100% больных, головная боль и миалгия наблюдались у 64,3% заболевших, боль и резь в глазных яблоках отмечались в 14,3% случаев. Катаральные симптомы проявлялись сухим кашлем (100%), першением в горле (50%), заложенностью носа и насморком (42,9%), осиплостью голоса (21,4%). Эффективность лечения оценивали по продолжительности основных симптомов интоксикации и катаральных проявлений.

У больных, получавших препарат триазавирин, температура тела нормализовалась на 3-е сутки лечения у 50% пациентов, на 5-е сутки – у 85,7% больных. Общая слабость купировалась на 3-е сутки лечения у 57,1% больных, головная боль – у 66,7%, мышечные боли – у 77,8%, боль и резь в глазных яблоках – у 50,0% пациентов. У всех больных на 5-е сутки лечения отмечалось исчезновение симптомов общей интоксикации.

На 3-е сутки лечения боль и першение в горле купировались у 71,4% больных, заложенность носа и насморк – у 83,3% пациентов, однако у всех больных сохранялся незначительный кашель. На 5-сутки лечения из проявлений катарального синдрома определялся лишь кашель у 3 больных. Средний срок пребывания пациентов на стационарном лечении составил 6,21±0,42 дней.

Таким образом, применение препарата триазавирин для лечения больных гриппом приводило к купированию основных симптомов интоксикации и катаральных симптомов (першение в горле, насморк, осиплость голоса) к 5 дню терапии.

БОЛЕЗНЬ УИППЛА – РЕДКИЙ СЛУЧАЙ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ

Аникина К.А., Артемьева В.С., Филимошина Е.С., Матвеева М.А.
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ,
Саратов

Болезнь Уиппла – редкое хроническое мультисистемное инфекционное заболевание, с преимущественным поражением лимфатической системы тон-

кого кишечника, синовиальных оболочек, реже других органов и систем. Возбудителем является граммположительная палочкообразная бактерия Tropheryma whippelii. Механизм инфицирования остается неясным, предполагается, что заражение может происходить алиментарным путем. Согласно данным различных исследований чаще болезнь Уиппла встречается у мужчин в возрасте 40-50 лет, однако не исключается ее проявление и в других возрастных категориях, в том числе и у детей.

Цель. Описать клинический случай болезни Уиппла у ребенка 2 лет, протекающей на фоне дегенеративного заболевания центральной нервной системы (GM1 Ганглиозидоз) и коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Пациент М., 2 лет, находился на лечении в ГУЗ Саратовской областной инфекционной клинической больнице им. Н.Р. Иванова в отделение реанимации и интенсивной терапии №2 22.08.2022 г. с диагнозом: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение, ИХА от 22.08.2022 положительный. Осложнение основного: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, ДН 3 ст. Из сопутствующих заболеваний: Дегенеративное заболевание центральной нервной системы (GM1 Ганглиозидоз). Из-за тяжести своего состояния питание получал через назогастральный зонд. Энтеральное питание усваивал с переменным успехом, отмечался сброс створоженной аминокислотной смеси, проводилась декомпрессия желудка. 05.09.2022 отмечался сброс по назогастральному зонду застойного желудочного содержимого с геморрагическим компонентом. Была назначена гемостатическая терапия с положительным эффектом. Учитывая геморрагическое отделяемое, проведена фиброгастродуоденоскопия, на которой выявлено экзофитное образование кардиоэзофагиального перехода, осложненное изъязвлением. Была взята биопсия, по результатам которой выставлен диагноз болезнь Уиппла. Консультирован хирургом, который подтвердил диагноз и заключил, что ребенок не нуждается в экстренном оперативном вмешательстве. В связи с диагнозом-находкой была продленная антибактериальная терапия препаратом цефепим-сульбактам.

Результаты и обсуждения. После выздоровления от COVID-19 пациент был выписан под наблюдение гастроэнтеролога и инфекциониста по месту жительства.

По результатам разных авторов болезнь Уиппла относится к редким заболеваниям с предполагаемой частотой 0,5-1 случай на 1 млн. населения и у мужчин встречается в 8 раз чаще, чем у женщин, а у детей встречается еще реже. Как показал клинический случай, данное патологическое состояние может протекать без особых клинических проявлений, что может быть обусловлено тяжестью состояния пациента или имеющейся у него тяжелой сопутствующей патологии. А отсутствие осведомленности специалистов и отсутствие клинических рекомендаций по данному заболеванию у детей вызывает трудности в своевременной диагностике и лечении.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует, что болезнь Уиппла может встречаться в любом возрасте и при наличии тяжелой сопутствующей патологии может протекать без особых клинических проявлений, описанных в различной литературе.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ВИЧ И ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В.
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценить распространенность серологических маркеров вирусных гепатитов С (ВГС), В (ВГВ) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) среди медицинских работников.

Материалы и методы. Материалом исследования служили 209 образцов плазмы крови медицинских работников. Для оценки распространенности серологических маркеров ВГВ (HBsAg, анти-HBsAg, анти-HBcore), ВГС (анти-ВГС) и ВИЧ (Аг/Ат) использовали метод ИФА (тест-системы ООО «НПО Диагностические системы» в соответствии с рекомендациями производителя).

Результаты и обсуждение. В анализируемой группе преобладали лица женского пола – 73,2% (95% ДИ: 66,66 – 79,08%). Возраст пациентов варьировал от 20 до 73 лет и в среднем составил 45 лет.

Выявлены серологические маркеры в следующей частоте встречаемости: HBsAg – 0,48% (95% ДИ: 0,01 – 2,64%), анти-HBsAg – 42,59% (95% ДИ:35,79 – 49,59%), анти-HBcore – 8,61% (95% ДИ: 5,18 – 13,27%), анти-ВГС – 1,44% (95% ДИ: 0,30 – 4,14%), и Аг/Ат-ВИЧ – 0,48% (95% ДИ: 0,01 – 2,64%). Среди них 6,7% (95% ДИ: 3,71 – 10,98%) пациентов демонстрируют сочетание анти-HBsAg и анти-HBcore, что свидетельствует о контакте указанных лиц с вирусом. HBsAg был выявлен у 0,48% (95% ДИ: 0,01 – 2,64%) исследуемых, антитела анти-HBcore также были выявлены в этом случае.

Антитела к ВГС обнаружены у 1,44% (95% ДИ: 0,30 – 4,14%) обследованных, из которых у 0,48% (95% ДИ: 0,01-2,64%) одновременно выявлены анти-HBsAg и анти-HBcore. Аг/Ат-ВИЧ показан для 0,48% (95% ДИ: 0,01-2,64%).

Профессиональные контакты с кровью являются актуальной проблемой здравоохранения. Для медицинских работников, выполняющих инвазивные процедуры, наибольшую опасность представляет контакт с возбудителями, передающимися через кровь. Среди различных инфекций, передающихся через кровь, наибольшую угрозу представляют ВИЧ, ВГС и ВГВ. Данные вирусы являются одними из самых распространенных и опасных возбудителей благодаря высокой устойчивости во внешней среде и большому количеству клинических особенностей.

Медицинские работники, контактирующие с потенциально инфицированной кровью, относятся к группе повышенного риска инфицирования гемоконтактными вирусами. Показано, что медицинский персонал болеет вирусными гепатитами значительно чаще, чем условно здоровое население в целом.

Выводы. В ходе исследования выявлена высокая распространенность маркеров гемоконтактных инфекций. Низкая распространенность вакцинных антител свидетельствует о недостаточной вакцинации медицинских работников. Исследование отражает современную ситуацию по распространенности ВИЧ и парентеральных вирусных гепатитов в одной из групп риска.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БАКТЕРИУРИИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ У ДЕТЕЙ ЕКАТЕРИНБУРГА И СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Боронина Л.Г.[1,2], Саматова Е.В.[2], Асновская А.Г.[2]
[1]Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
[2]Государственное автономное учреждение здравоохранения
Свердловской области «Областная детская клиническая больница»,
г. Екатеринбург

Цель. Провести ретроспективный анализ бактериурии и антибиотикорезистентности выделенных штаммов у детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в додиализных стадиях.

Материалы и методы. С января по декабрь 2021 года в нефрологическом отделении ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» проходили обследование и лечение 111 детей с диагнозом ХПН в додиализной

стадии в возрасте от года до 17 лет. Для выявления бактериурии проводилось исследование утренней средней порции мочи или забранной одноразовым катетером у детей младшего возраста. Доставка в лабораторию осуществлялась не позднее 1 часа с момента сбора. Посев проводился на 5% кровяной агар по методу Айзенберга. После инкубации в термостате при температуре 37ºС через 18-24 ч подсчитывалось количество выросших колоний бактерий (КОЕ/мл). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом, а также на полуавтоматическом Phoenix M50 (Becton Dickinson, США) анализаторе. Определение антибиотикочувствительности проводили как диско-диффузионным методом, так и на полуавтоматических SENSITITRE (TREC Diagnostic Systems, США/Великобритания) и Phoenix M50 анализаторах с определением МПК. Определение и оценка антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями.

Результаты и обсуждение. Из 121 пробы мочи доля положительных составила 26,5% (n=32). Диагностическим титром исходя из контингента обследуемых считали 10^3 КОЕ/мл. Как правило выделялась монокультура микроорганизмов – 81,3%. Ассоциации представлены: Enterococcus faecalis + Enterobacter cloacae (n=2), Escherichia coli + Morganella morgannii (n=1), E. coli + Acinetobacter baumannii (n=1), Klebsiella pneumoniae + Staphylococcus haemolyticus (n=1), S. haemolyticus + Corynebacterium sp. (n=1). Спектр выделенных культур:

1. представители порядка Enterobacterales – 60,5% (E. coli, Klebsiella oxytoca. K. pneumoniae, Enterobacter aerogenes, E. cloacae, Proteus mirabilis, M. morgannii);

2. E. faecalis – 18,5%;

3. S. haemolyticus, Corynebacterium sp. по 5,3%;

4. A. baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Lactobacillus sp., Candida kefyr по 2,6%.

Коагулазоотрицательные стафилококки, корине- и лактобактерии являются представителями нормофлоры кожи и слизистых оболочек, и свидетельствуют о погрешностях в сборе материала. Антибиотикорезистентсность выделенных штаммов:

1) среди E. coli доля бета-лактамазопродуцирующих штаммов (БЛРС, ESBL) составила 36,4% изолятов, резистентность к амоксициллину/клавуланату у 18,2%, все были чувствительны к эртапенему и амикацину. Резистентность к: гентамицину – 8,3%, ципрофлоксацину – 36,4%, а к левофлоксацину – 37,5%;

2) другие представители порядка Enterobacterales не обладали ESBL, но при терапии необходимо учитывать их природную резистентность, так M. morgannii, Enterobacter резистентны к амоксициллину/клавуланату, а вместе еще с родом Klebsiella к ампициллину;

3) E. faecalis 100% чувствителен к ампициллину, ванкомицину, линезолиду и 80% к норфлоксацину;

4) внутрибольничные штаммы: A. baumannii – резистентен к ципрофлоксацину и гентамицину и P. aeruginosa – нечувствительная к меропенему и левофлоксацину.

Выводы. Слежение за бактериурией – обязательное условие лечения больных с диагнозом хроническая почечная недостаточность как до диализа, так и после. Для оценки этиологической значимости возбудителя важно проводить повторные исследования, а назначение антибактериальной терапии проводить с учетом антибиотикочувствительности при исключении контаминации проб мочи.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И НАПРЯЖЕННОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У МНОГОКРАТНО ПРИВИТЫХ ЛИЦ

Быков И.П.[1], Вялых И.В.[1], Мищенко В.А.[1], Фадеева Н.Л.[2], Патлусова В.В.[2], Малышкина Г.В.[1], Сергеев А.Г.[1,3]

[1]Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Федеральному бюджетному учреждению науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,

[2]Федеральное государственное казенное учреждение здравоохранения «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»,

[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

г. Екатеринбург

Цель исследования. Изучить уровень поствакцинального иммунитета против вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) у многократно привитых лиц при определенном критерии защиты (титр IgG выше 1:800 – минимальный защитный титр по СанПиН 3.3686-21) на примере сотрудников организованного коллектива с известным прививочным анамнезом.

Материалы и методы. Образцы сывороток крови привитых лиц предоставлены ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации». Кровь привитых для исследования была взя-

та в 2019 и 2022 году, всего исследовано 188 сывороток. Критериями отбора вакцинированных для взятия крови были: возраст не моложе 18 лет; наличие прививочного анамнеза; отсутствие заболевания клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) в прошлом и инфекционных заболеваний в настоящем. Для иммунизации использовали «ЭнцеВир® Вакцину клещевого энцефалита культуральную очищенную концентрированную инактивированную сорбированную» (НПО «Микроген»). Для выявления специфических иммуноглобулинов класса IgG против ВКЭ использовали «Набор реагентов для иммуноферментного выявления и количественного определения иммуноглобулинов класса G к ВКЭ «ВектоВКЭ-IgG» (АО «Вектор-Бест») с учетом результатов на планшетном анализаторе Stat Fax 4200 (Awareness Technology).

Результаты и обсуждение. Зависимости напряженности гуморального иммунитета от кратности прививок не выявлено: данный показатель был равнозначен как у лиц, привитых трехкратно (курс вакцинации, состоящий из двух инъекций, и ревакцинация), так и у лиц, привитых (ревакцинированных) более 4-х раз. Исключение составляли лица, имеющие в анамнезе полный курс вакцинации, а также, неоднократные ревакцинации, у которых уровень антител IgG не превышал защитного титра либо отсутствовал, что вероятно связано с индивидуальными особенностями иммунной системы организма.

Несмотря на наличие у большей части обследованного контингента 1-3 пропущенных ревакцинаций, уровень гуморального иммунитета при титре специфических IgG выше 1:800 сохранялся до 10 лет.

Одной из основных проблем при использовании современных вакцин против КВЭ является разработка оптимальных схем вакцинации и ревакцинаций (возможность увеличения сроков между ревакцинациями и приемлемость экстренных схем вакцинации). Специалисты ВОЗ на основании полученных в Европе данных предлагают увеличить сроки между ревакцинациями до 5-10 лет с использованием вакцин, приготовленных на основе гомологичных штаммов вируса КВЭ. Результаты исследований, проведенных в Свердловской области, несмотря на генетические отличия вакцинных от природных штаммов ВКЭ, относящихся, в основном, к сибирскому подтипу, обосновывают возможность удлинения интервала между прививками до 6 лет при титре специфических антител к ВКЭ (IgG) в ИФА у реципиентов выше 1:100.

Выводы. В условиях массовой иммунизации населения на эндемичных по КВЭ территориях рациональным является увеличение интервала между ревакцинациями с 3-х до 5-и лет. При этом целесообразным является персонифицированный подход к назначению ревакцинации с предварительным определением уровня антител класса IgG против ВКЭ в сыворотке крови реципиента.

РОЛЬ ДОМЕНОВ ГЛАВНОГО ФАКТОРА ВИРУЛЕНТНОСТИ P. FALCIPARUM В РАЗВИТИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ

Гудков Р.В.[1], Соловьев А.И.[1], Усков А.Н.[1,2], Капацына В.А.[3], Коваленко А.Н.[1], Ласкин А.В.[1], Ракин А.И.[1]
[1]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
[2]Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА,
[3]Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина,
Санкт-Петербург

По данным ВОЗ ежегодно малярией болеют более 660000 человек, около 330000 погибают. В Российской Федерации регулярно регистрируются случаи завозной тропической малярии, чаще характеризующиеся тяжелым течением с осложнениями. Гемолитическая анемия является частым признаком осложненного течения тропической малярии, сопровождающаяся уменьшением количества эритроцитов и снижением уровня гемоглобина. Эритроциты разрушаются не только впоследствии внедрения в них P.falciparum в процессе эритроцитарной шизогонии, либо токсического действия противомалярийных препаратов, но и по мнению ряда авторов в результате взаимодействия рецептора комплемента 1 (CR1 – complement receptor 1) со структурами главного фактора вирулентности P. falciparum (PFEMP1). Активируется система комплемента, что может инициировать развитие аутоиммунного процесса и, как следствие, вызвать массовое разрушение неинвазированных плазмодиями эритроцитов. В состав наиболее вариабельной части PFEMP1 входят гены, кодирующие специальные DBL домены (Duffy-binding-like domains). Из них высокой тропностью к CR1 обладают домены типа DBL1α и DBLß.

Учитывая недостаточное количества клинических наблюдений, устанавливающих связь между развитием тяжелой анемии у больных с особенностями строения генома P. falciparum, а также отсутствием подобных исследований на территории Российской Федерации, изучение молекулярно-генетических особенностей штаммов P. falciparum приобретает особую актуальность.

Материалы и методы. Нами наблюдались два случая тропической малярии у больных находящихся в инфекционных стационарах Санкт-Петербурга в 2018 году. В первом случае заболевание протекало тяжело и сопровождалось развитием тяжелой анемии, острым канальцевым некрозом токсического генеза (Hb), острым повреждением почек I ст. Второй случай заболевания протекал

без осложнений. Материалом для исследования методом полимеразной цепной реакции служила высушенная кровь со стекол препарата «толстая капля» приготовленных в первые сутки нахождения в стационаре. Помимо микроскопического исследования препаратов «толстая капля» и «тонкий мазок» использовалось молекулярно-генетическое подтверждение видовой принадлежности возбудителей. Для этого использовали видоспецифичные праймеры P. vivax и P. falciparum к гену 18S РНК паразитов. Для выявления участков генома P. falciparum, синтезирующих белки специфичные к рецептору комплемента, использовали праймеры к маркерным нуклеотидным последовательностям, кодирующим структуру доменов DBL1α и DBLß.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного ПЦР исследования с видоспецифичными праймерами подтвердилось присутствие в пробах крови обоих больных нуклеотидных последовательностей, характерных для генома P. falciparum. Результат исследования проб крови с использованием праймеров к различным регионам var-комплекса P. falciparum показало, что реакции с кровью первого больного давали положительные результаты на нуклеотидные последовательности, соответствующие доменам DBL1α и DBLß. Исследования образцов крови второго пациента показали отрицательный результат.

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, служат подтверждением взаимосвязи между особенностями генома P. falciparum и клиническим течением тропической малярии, полученные нами данные согласуется с данными других авторов.

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Донсков В.В., Щербук Ю.А., Мадай Д.Ю., Щербук А.Ю., Черепанова Е.В., Тюрин Р.В., Лейко Д.В.
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Цель. Усовершенствовать систему профилактики, диагностики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений у пострадавших пожилого возраста с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

Материалы и методы. Исследование выполнено на основе изучения результатов лечения 87 пострадавших пожилого возраста с тяжелой ЧМТ в нейротравматологических центрах Санкт-Петербурга. У 50 (57,5%) пострадавших тяжелая ЧМТ осложнилась развитием внутрибольничной пневмонии, в 23

(26,4%) случаях – инфекцией мочевыводящих путей, и у 14 (16,1%) пациентов травматическая болезнь протекала без воспалительных осложнений.

Результаты и обсуждение. Все пострадавшие находились в реанимационном отделении на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с установленным постоянным уретральным катетером. Диагностические мероприятия выполняли со вторых суток подъема температуры и затем повторяли ежедневно в зависимости от развития клинической картины. Для исключения внутрибольничной пневмонии выполняли рентгенологическое исследование легких. В случаях отрицательных результатов, но при сохранении лихорадки на 3-4–е сутки проводили компьютерную томографию легких, ультрасонографическое исследование почек, предстательной железы и мочевого пузыря, определяли объем остаточной мочи.

При исследовании трахеобронхиального секрета у 50 (57,5%) пострадавших с внутрибольничной пневмонией и посева мочи у 23 (26,4%) пациентов с инфекцией мочевыводящих путей выявляли патологическую бактериальную флору. В результате анализа чувствительности выделенной микрофлоры установлены и применены антибактериальные препараты – цефалоспорины и карбапенемы, к которым оказывались чувствительны возбудители, выделяемые, как из легких, так и из мочевыводящих путей. При длительном нахождении пострадавших в стационаре проводили коррекцию лечения антибактериальными препаратами на основании результатов последующих антибиотикограмм.

В 50 (57,5%) случаях причину развития внутрибольничной пневмонии связывали с ИВЛ и гиподинамией. У 23 (26,4%) пострадавших доброкачественная гиперплазия предстательной железы, нарушающая восстановление естественного акта мочеиспускания, стала причиной воспалительных осложнений со стороны мочевыводящих путей.

Одним из важных критериев оценки результатов лечения пострадавших пожилого возраста с тяжелой ЧМТ считали сокращение длительности их нахождения в нейротравматологических центрах. В результате комплексного подхода в лечении пострадавших пожилого возраста с тяжелой ЧМТ и внутрибольничной пневмонией длительность их нахождения в нейрохирургическом отделении составила 33±5 сут. Лечение пострадавших с воспалительными осложнениями со стороны мочевыводящих путей продолжалось в течение 23±4 сут. Период пребывания в нейротравматологических центрах пациентов без воспалительных осложнений составил 18±4 сут. Таким образом, выявлено возрастание длительности лечения пострадавших пожилого возраста с тяжелой ЧМТ в случаях развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Вывод. Раннее комплексное обследование и лечение, направленное на профилактику инфекционно-воспалительных осложнений со стороны легких и мочевыводящих путей, позволило своевременно оптимизировать лечебную тактику и добиться удовлетворительных результатов лечения пострадавших пожилого возраста с тяжелой ЧМТ.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В ДЕТСКОМ ДОМЕ Г. ЛУГАНСКА

Ершова И.Б.[1], Роговцова А.Г.[1], Мочалова В.А.[2]
[1]Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»,
[2]Государственное общеобразовательное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский детский дом»,
г. Луганск

Введение. Изучение этиологии и выбор адекватной этиотропной терапии ОРВИ у детей остается одной из актуальных проблем педиатрии. Несмотря на существующие клинические рекомендации, утвержденные критерии оценки качества медицинской помощи, нерациональный выбор этиотропной терапии является наиболее частым дефектом при экспертной проверке.

Цель исследования. Анализ особенностей этиологии и стартовой терапии неосложненных ОРВИ в условиях детского стационара.

Материалы и методы. Было проанализировано 57 историй болезней воспитанников детского дома школьного возраста, поступивших в стационар г. Луганска с диагнозом ОРВИ (J00, J02, J04, J06) за период осень 2021 г. – весна 2022 г.

Результаты и обсуждение. Этиология была установлена в 23,5% случаев. Лидирующую позицию в январе-марте занимал грипп (34,7%), при этом на долю A(H1N1) приходилось 66,7%, A(H1N1) pdm09 – 23.8%, A(H3N2) – 9,5%. На втором месте по частоте выявления была РС-инфекция (29,3%), реже диагностировались аденовирус (14,1%), риновирус (12,4%), парагрипп 1 типа (9,5%). Смешанные вирус-вирусные инфекции (грипп+бокавирус, грипп+метапневмовирус) встречались в 9,7%, а вирусно-бактериальные – в 25,8% случаев. Этиотропное лечение получали все госпитализированные, при этом вне зависимости от клинической картины наиболее назначаемый противовирусный препарат – умифеновир, его получили 47,6% детей с подтвержденным диагнозом грипп (I группа), 16,1% детей с ОРВИ, вызванными другими вирусами (II группа), и 73,5% детей с неуточненной этиологией ОРВИ (III группа). В тоже время ингибиторы нейраминидазы при гриппе А назначались в 28,6%, несмотря на уровень достоверности доказательств А. Достаточно широко во II и III группах использовались менее традиционные ацикловир (32,3% во II-ой и 12,3% в III-й группе) и инозин пранобекс, что объяснялось указаниями на хроническую герпесвирусную (ЦМВИ, ВПГ) инфекцию в анамнезе. В 38,7% случаев пациенты получали комбинированную противовирусную терапию, вторым

препаратом назначался интерферон-альфа, несмотря на отсутствие надежных доказательств его эффективности. Несмотря на доказанную неэффективность антибактериальной терапии ОРВИ 34% заболевших получали антибиотики с первого дня госпитализации, причем достаточно часто парентерально.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости оптимизации образовательного процесса в вопросах этиотропной терапии ОРВИ среди педиатров.

АНАЛИЗ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО БРОНХИТА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Ершова И.Б., Петренко О.В., Лохматова И.А.
Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки,
г. Луганск

Согласно существующим международным и отечественным стандартам, использование антибактериальных средств (АБ) при острых респираторных вирусных заболеваниях может быть показано в случаях осложненного течения с доказанным бактериальным агентом и у детей с хронической патологией, имеющих риск обострения бактериального процесса. Однако изучение мировой практики показывает, что инфекции дыхательных путей являются наиболее частой причиной необоснованного назначения этих препаратов, а «львиная» доля рецептов на системные АБ выписывается в амбулаторных условиях. Причиной острого бронхита (ОБ) у детей раннего и дошкольного возраста в 90% случаев являются респираторные вирусы и применение антибактериальных препаратов, даже в случае подозрения на наличие бактериальной этиологии острого бронхита, должно быть обосновано тяжестью состояния и/или лабораторными маркерами бактериального воспаления, в связи с чем целью работы стал анализ терапии острого простого бронхита на предмет назначения АБ у детей в условиях детской поликлиники.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены учетные формы №112/у («История развития ребенка») 69 детей в возрасте от 2-х до 6-ти лет, наблюдавшихся на разных участках амбулаторной сети г. Луганска с симптомами острого простого бронхита, и не имевших хронических заболеваний. Анализировался спектр, частота, лекарственная форма назначаемых АБ, основания для назначения. Статистическую обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel для Windows.

Результаты и обсуждение. Было выявлено, что в большинстве случаев, а именно у 61 (88,41%) ребенка, назначенная терапия включала в себя антибактериальный препарат, из них менее, чем у четверти детей (14 (22,95%) человек) бронхит осложнился бактериальной инфекцией, о чем свидетельствовали соответствующие клинические и гематологические данные. Чаще педиатры отдавали предпочтение антибактериальным препаратов из группы макролидов (41 (67,21%) человек), в то время как β-лактамные препараты, являющиеся до сегодняшнего дня «золотым стандартом» терапии подобных состояний, назначались существенно реже (13 (21,31%) человек). В остальных случаях (7 (11,48%) человек) детям были выписаны цефалоспорины III поколения. Все препараты принимались пациентами per os. Самыми частыми аргументами в пользу назначения антибиотиков были тяжесть состояния (16 (26,23%) человек), наличие температуры ≥38º более 3 суток (24 (39,34%) человек), непродуктивный кашель более 1-й недели (11 (18,03%) человек).

Выводы. Анализируя представленные выше данные, приходится констатировать высокую частоту избыточного назначения АБ у детей с острым простым бронхитом, частое несоответствие стартовой терапии действующим стандартам, необоснованное назначение АБ. Причинами этого, по мнению авторов, могут быть ограниченность в проведении необходимых диагностических исследований в условиях первичного звена, что ведет за собой трудность в проведении дифференциальной диагностики, страх врачебной ошибки, «давление» со стороны родителей, недостаточное знание врачами основ клинических рекомендаций. Все это диктует необходимость организовывать обучение участковых педиатров в направлении антибиотикотерапии, вести просветительную работу среди населения.

КОМПЛЕКСНОЕ АНТИМИКРОБНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Иванов Ф.В., Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Всемирной организацией здравоохранения бактерии E. faecium, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumanii, P. aeruginosa, Enterobacter spp. (ESKAPE) отнесены к числу наиболее клинически значимых возбудителей инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи.

Цель исследования. Изучить этиологическую структуру, антибиотикорезистентность, фагочувствительность возбудителей инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в специализированном хирургическом стационаре из группы «ESKAPE» и оценить антимикробную активность пентадефенина по отношению к выделенным возбудителям.

Материалы и методы. Проведено бактериологическое обследование пациентов, проходивших лечение в одном из многопрофильных хирургических стационаров Военно-медицинской академии в 2021 году, оно включало в себя анализ чувствительности и резистентности микроорганизмов к антибиотикам, бактериофагам и антимикробному пептиду пентадефенину. Идентификацию и определение чувствительности к антимикробным препаратам выделенных культур проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора Vitek-2 (bioMerieux, Франция).

Результаты и обсуждение. Выявлено 5 штаммов грамположительных бактерий, что составило 4% от общего количества возбудителей. К грамотрицательным бактериям принадлежало 116 (96%) штаммов. В группе грамположительных бактерий были S. aureus – 60% и E. faecium составила 40%. Среди грамотрицательных бактерий преобладали K. pneumoniae – 58% и P. aeruginosa – 24%, доля A. baumanii составила 9,4%, E. coli 6%. Выделенная флора в целом обладала полирезистентностью к антибактериальным препаратам. Штаммы K. pneumoniae оказались устойчивыми к фторхинолонам 2 поколения (ципрофлоксацин – 80%), цефалоспоринам 3 поколения (цефотаксим – 69%, цефтазидим – 92,6%), цефалоспоринам 4 поколения (цефепим – 88%), карбапенемам (эртапенем – 70%), и чувствительны к полипептидам (колистин – 82%). Среди выделенных штаммов были бактерии чувствительные к бактериофагам (S. aureus – 50%, K. pneumoniae – 82%) и имеющие резистентность к фаготерапии. Это снижает возможности для управления нозокомиальной флорой и повышает актуальность разработки новых подходов к антибактериальной терапии. Оценка антибактериальной активности антимикробного пептида пентадефенина показала, что он активно подавлял рост основных возбудителей инфекции в концентрациях, приемлемых для клинического применения. Минимальная ингибирующая концентрация пептида для штаммов S. aureus, K. pneumonia составила 4 мкг/мл. Для подавления A. baumannii и P. aeruginosa необходимы более высокие концентрации (8 и 16 мкг/мл соответственно).

Выводы. Основными возбудителями инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи являются A.baumanii, K.pneumoniae и P.aeruginosa, которые характеризуются высокой устойчивостью к антибиотикам. Борьба с возбудителями инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи должна быть комплексной и наряду с применением антибиотиков необходимо использование бактериофагов и антимикробных пептидов. Комплексный характер антимикробного лечения инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи отражен в программе СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) хорошо зарекомендовавшей себя во многих медицинских организациях.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Канестри В.Г.[1,2], Коннов Д.С.[2,3], Дегтярева С.Ю.[2,3]
[1]Федеральное бюджетное учреждение науки
«Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ,
[2]Университетская клиника "H-Clinic",
[3]Кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
Медицинского Института Российский университет дружбы народов,
Москва

Цель. Оценить информированность об иммунопрофилактике у граждан РФ с ВИЧ-положительным и ВИЧ-отрицательным статусом.

Материалы и методы. В период с июня 2021 г. по июнь 2022 г. в СНИОЭП СПИД ЦНИИЭ и университетской клинике «H-clinic» было проведено пилотное описательное исследование с участием 188 пациентов. В исследование включали лиц, обратившихся за медицинской помощью, в том числе для вакцинации от COVID-19. Участникам исследования предлагали пройти полуструктурированное интервью. Группу ВИЧ-негативных лиц (1 гр.) составили 80 человек: М – 39 (48,8%), Ж – 41 (51,2%). В группу ВИЧ-позитивных (2 гр.) вошли 108 человек: М – 60 (55,6%), Ж – 48 (44,4%). Медиана возраста участников – 35,4 и 41,1 лет в 1 и 2 гр. Статистический анализ проводили параметрическими и непараметрическими методами.

Результаты. Интервью начиналось с вопроса: «Знаете ли вы о возможности вакцинации взрослых от других инфекций, кроме гриппа и COVID-19?» Положительный ответ дали 10 участников исследования в 1 группе (12,5%) и 49 участников во 2 группе (45,4%).

Далее респондентов спрашивали: «Делали ли вы какие-нибудь прививки после 18 лет? Если да, то какие?». Утвердительно ответили 59 пациентов (73,8%) в 1 гр. и 88 пациентов (81,5%) во 2 гр. Не вакцинировались после 18 лет 20% и 9,3% пациентов в 1 и 2 гр., соответственно. 11,3% и 5,6% пациентов исследуемых групп затруднились с ответом на поставленный вопрос.

Участники исследования с прививочным анамнезом указали инфекции, от которых была проведена вакцинация (1 и 2 гр., соответственно):

- грипп – 39% и 53,4%;
- COVID-19 – 93,2% и 92%;
- гепатит В – 1,7% и 29,5%;
- дифтерия, столбняк – 0 и 11,4%;
- ВПЧ – 1,7% и 9,1%;
- Корь – 5,1% и 2,3%;
- Краснуха – не прививался ни один человек.

В случае утвердительного ответа на вопрос о проведенной в анамнезе вакцинации респондентов просили указать источник информации, повлиявший на окончательное решение. Ответы участников распределились следующим образом: СМИ и социальные сети – 68,4% и 30,7%, обязательная вакцинация по роду профессиональной деятельности – 16,9% и 15,9%, рекомендация врача – 18,6% и 52,3%.

Выводы. Широкое освещение многих аспектов эпидемии COVID-19 в России и в мире обусловило активную вакцинацию населения от этой инфекции. Однако знания о возможности и необходимости вакцинации от других инфекций недостаточны, что может в будущем негативно отразиться на эпидемиологической обстановке. Информирование людей, живущих с ВИЧ, по вопросам иммунопрофилактики у взрослых существенно лучше, что связано с регулярным обращением за медицинской помощью и возможностью получения консультации врача. Для людей, не инфицированных ВИЧ, главным источником информации являются СМИ и социальные сети, а для ВИЧ-позитивных – медицинские работники. Существует четкая потребность в усилении профилактической работы в общей лечебной сети и внедрение масштабных информационных программ, особенно направленных на вакцинопрофилактику инфекций, по которым нет широких рекламных кампаний.

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СРЕДИ ИЗОЛЯТОВ ВГС, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КЫРГЫЗСТАНЕ

Карташов М.Ю.[1], Свирин К.А.[1], Чокморова У.З.[2], Бекболотов А.А.[2], Нарматова Е.Б.[3], Моторов У.Т.[3], Акматова Ж.К.[2], Асыбалиева Н.А.[2], Кривошеина Е.И.[1], Гладышева А.В.[1], Чуб Е.В.[1], Гашникова Н.М.[1]

[1]Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово,

[2]Республиканский центр «СПИД» Министерства здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызстан,

[3]Ошский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Ош, Кыргызстан

Введение. Вирусный гепатит С (ВГС) представляет собой одну из актуальнейших проблем медицинской науки и общественного здравоохранения во всем мире. В последние годы для лечения гепатита С стали доступны высокоэффективные препараты прямого противовирусного действия (ППВД), мише-

нями которых являются белки, играющие ключевые роли в жизненном цикле вируса (NS3, NS5a, NS5b). ПППД демонстрируют высокую эффективность, хорошую переносимость пациентами, снижение взаимодействия с другими лекарственными препаратами, сокращение курса лечения, многие из них эффективны в отношении разных генотипов, что позволяет применять их в пангенотипических схемах лечения. Однако, на сегодняшний день известно, что в генах ВГС, отвечающих за синтез белков, являющихся мишенями ПППД, встречаются мутации, повышающие устойчивость вируса к этиотропной терапии. В настоящее время описано множество мутаций, которые в той или иной степени влияют на чувствительность к конкретному ПППД.

Цель работы. Определение мутаций, ответственных за развитие резистентности к препаратам прямого противовирусного действия, среди изолятов ВГС, циркулирующих на территории Кыргызстана.

Материалы и методы. В исследовании проанализировано 45 изолятов ВГС, полученных от пациентов с ВИЧ-инфекцией, проживающих на территории Кыргыстана. Выявленные в ПЦР положительные образцы изолятов ВГС (по фрагментам генов NS3, NS5a и NS5b) генотипировали и анализировали после секвенирования по Сенгеру.

Полученные нуклеотидные последовательности депонированы в международную базу GenBank под номерами ON841497-ON841534 (для фрагмента NS5b), ON841535-ON841566 (для фрагмента NS5a) и ON841567-ON841584 (для фрагмента NS3).

Результаты. Филогенетический анализ показал, что доминирующими субгенотипами ВГС в изучаемой выборке являются 1b (51,1%) и 3a (46,7%), в единичном случае обнаружен субгенотип 1a (2,2%). Среди изолятов субгенотипа 1b 78,3% оказались чувствительны к лечению ПППД. У 21,7% были выявлены мутации, ответственные за снижение чувствительности к ряду ПППД. Наибольшее количество мутаций было обнаружено в NS3 регионе (наиболее встречаемая мутация Y56F, ответственная за снижение чувствительности к гразопревиру, в единичном случае R117H, ответственная за снижение чувствительности к телапревиру). В NS5A регионе у единичного изолята была обнаружена мутация A62L, ассоциированная со сниженной чувствительностью к даклатасвиру. Мутаций резистентности в регионе NS5B среди изучаемых изолятов ВГС 1b субгенотипа обнаружено не было.

Заключение. Актуализация данных по генотипическому разнообразию изолятов ВГС позволяет отслеживать пути передачи, появление и распространение на территории Киргизской Республики новых вариантов этого вируса, что позволяет своевременно планировать необходимые санитарно-эпидемиологические мероприятия. Изучение разнообразия и генетических характеристик изолятов ВГС является основой диагностики и персонифицированной терапии, вызываемой ими инфекции.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РАЦИОНАЛЬНОМ ПОДХОДЕ К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Потехин И.В., Передельский Е.В., Крумгольц В.Ф., Львов Н.И., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Обобщить современные данные об изменениях в подходах к выбору этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. Проанализированы данные литературных источников из архивов полнотекстовых биомедицинских публикаций (Pubmed, Web of Science) за период 2020-2022 гг., в которых отражены данные высокого уровня убедительности, касающиеся эффективности применения препаратов прямого противовирусного действия, направленных на элиминацию SARS-CoV-2 и/или улучшение клинического прогноза пациентов.

Результаты. Установлено, что несмотря на таксономическое родство и общие паттерны клинической картины MERS, SARS и SARS-CoV-2, структура некоторых ферментов вируса SARS-CoV-2 имеет значительное число морфологических сходств с другими одноцепочечными РНК-содержащими вирусами, такими как как вирус гепатита С, вирус Западного Нила, Марбург, ВИЧ. В связи с этим среди первичных терапевтических стратегий оказалась возможность рекомендовать в качестве препаратов прямого противовирусного действия соединения из класса нуклеозидных аналогов, способных ингибировать работу вирусной полимеразы, и которые уже продемонстрировали эффективность в отношении ряда РНК-содержащих вирусов. Одной из первых потенциальных терапевтических опций стало назначение в качестве этиотропного препарата рибавирина, активно применявшегося во время вспышки SARS в 2003 году. Однако полученные позже данные о нарастающей резистентности вирусов рода Betacoronavirus к препарату, отсутствие однозначных выводов о его эффективности в качестве препарата монотерапии по результатам когортных исследований, сложность подбора оптимальной терапевтической дозы обусловили целесообразность назначение рибавирина в комбинации с другими противовирусными препаратами: одним из вариантов стало сочетание рибавирина с лопинавиром и ритонавиром, или умифеновиром. Потенциальная активность фавипиравира в отношении коронавирусов исследовалась

начиная с 2014 года, при этом статистически значимых различий при оценке влияния препарата на количество переводов в ОРИТ, летальных исходов, необходимости в ИВЛ, длительности пребывания в стационаре по сравнению со схемами без применения противовирусных препаратов получено не было. Основываясь на доступных данных, применение еще одного препарат из данной группы – Ремдесвира – приводило к более быстрому клиническому улучшению и снижению длительности потребности в ИВЛ, но различия не были статистически значимыми по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, однако данных о влиянии препарата на количество летальных исходов получено не было. Отечественный нуклеозидный аналог риамиловир, по данным мультицентровых исследований, показал статистически значимое более быстрое наступление стойкого улучшения клинических симптомов и нормализации температуры тела у пациентов с ОРВИ. Оценка эффективности препарата для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией продемонстрировала снижение выраженности воспалительных изменений в легких, уменьшение потребности в кислородной поддержке и патогенетической терапии сопутствующих заболеваний у пациентов в исследуемой группе по сравнению с группой плацебо.

Выводы. Нуклеозидные аналоги – перспективная фармакологическая группа, показавшая эффективность в отношении ОРВИ и COVID-19. Однако, требуется расширение доказательной базы для оптимизации режимов дозирования с учетом компетентности пациентов, особенностей фармакокинетики отдельных препаратов и возможных лекарственных взаимодействий.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ЛИХОРАДКИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Козлов К.В., Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Потехин И.В., Передельский Е.В., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Шишкин М.К.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Цель. Определить характерную степень выраженности синдрома лихорадки у лиц молодого возраста с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.

Материалы и методы. Проанализированы данные медицинской документации 906 пациентов молодого возраста (от 18 до 44 лет) с лабораторно верифицированной SARS-CoV-2 инфекцией, которые находились на стационарном лечении в период 2020-2021 гг. Обработка данных проводилась с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python, для многофакторного статистического анализа выбран критерий согласия Пирсона. Уровень статистической значимости принят $p \leq 0.05$.

Результаты. Установлено, что лихорадка наблюдалась у 91,83% пациентов из рассматриваемой группы. В группе пациентов с легкой степенью тяжести заболевания лихорадка встречалась в 83,91% случаев, среди пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания – в 100% случаев. Субфебрильная лихорадка отмечена у 51,44% пациентов в группах легкого и среднетяжелого течения. Лица, переносившие COVID-19 легкой степени тяжести, развивали субфебрильную лихорадку в 94,04% случаев, среди пациентов со средней степенью тяжести заболевания в 81,64% случаев развивалась фебрильная лихорадка. У пациентов с тяжелой степенью тяжести новой коронавирусной инфекции в 100% случаев развивалась фебрильная лихорадка.

Выводы. Большинство случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется развитием субфебрильной лихорадки (51,44% случаев). Легкая степень тяжесть течения заболевания, которая в большинстве случаев соответствовала SARS-CoV-2 инфекции, протекавшей по типу ОРЗ, преимущественно сопровождалась развитием субфебрильной лихорадки (80,31% случаев), в то время как в группах средней и тяжелой степени тяжести развивалась фебрильная лихорадка (84,18% и 100% случаев соответственно) ($p \leq 0.001$).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Козырев Е.А.[1], Бабаченко И.В.[1], Орлов А.В.[2], Тян Н.С.[1], Орлова Е.Д.[1], Шарипова Е.В.[1]
[1]Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства,
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Цель. Изучить особенности клинической диагностики и лечения бактериальной внебольничной пневмонии (ВП) у детей.

Материалы и методы. Проспективное исследование 130 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет 11 месяцев с рентгенологически подтвержденной ВП на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и ДГБ СВ. ОЛЬГИ в период с 25.02.2021 по 28.06.2022. Всем больным проводились общетерапевтическое обследование и этиологическая верификация ВП с использованием бактериологического, молекулярно-генетического (ПЦР), серологического методов. Выделены 4 группы ВП:

1. бактериальные (критерии: эмпиема плевры и/или деструкция легочной ткани и/или бактериемия и/или повышение СРБ≥53мг/л);

2. вирусные (критерии: наличие ≥1 респираторного вируса в мазке из носоглотки, СРБ<20мг/л);

3. атипичные бактериальные (критерии: обнаружение ДНК M.pneumoniae или C.pneumoniae в носоглотке и/или специфических антител класса IgM, отсутствие критериев типичной бактериальной ВП);

4. неуточненные (отсутствие критериев бактериальной или вирусной ВП). Для выявления клинических показателей, ассоциированных с бактериальной ВП, использовалась бинарная логистическая регрессия в программе IBM SPSS Statistics 20.0 (метод прямой селекции на основании функции правдоподобия; критерии шагового отбора – включение 0,05, исключение 0,1; уровень значимости p<0,05) с оценкой отношения шансов (OR) и 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ).

Результаты и обсуждение. Типичная бактериальная этиология ВП установлена в 34% (n=44) всех случаев, вирусная – в 32% (n=42), атипичная бактериальная – в 8% (n=10), неуточненная – в 26% (n=34). Независимыми предикторами типичной бактериальной ВП являлись: возраст пациента ≥4,5лет (OR 8,7, 95%ДИ 2,8-26,8), отказ от питья (OR 5,2, 95%ДИ 1,5-18,8), сопутствующий острый отит (OR 5,0, 95%ДИ 1,4-17,4) и перкуторный синдром локальных изменений (OR 3,2, 95%ДИ 1,2-8,3). Наличие сухих свистящих хрипов практически исключало типичную бактериальную ВП (OR 0, 95%ДИ 0-0,01). Также вероятность бактериальной ВП снижали другие явления бронхообструкции (удлинение выдоха, тахи- и диспноэ; OR 0,1, 95%ДИ 0,04-0,4) и наличие двусторонних мелкопузырчатых хрипов (OR 0,2, 95%ДИ 0,06-0,8). Данные клинические показатели обуславливали лишь 47% вариативности фактора-отклика (типичная бактериальная / не бактериальная этиология ВП). Выявлена проблема нерациональной антибактериальной терапии на амбулаторном этапе. Из 44 детей с бактериальной ВП антибиотики амбулаторно назначены 19 пациентам; из них 15 – получали препарат в субтерапевтических дозах. Так, в 12 случаях использовались аминопенициллины внутрь в дозе 16-30 мг/кг/сут. (рекомендованная при ВП доза – 45-90 мг/кг/сут.), что привело к ухудшению состояния пациента, госпитализации и потребовало смены класса антибактериального препарата в стационаре.

Выводы. Этиологическая верификация ВП на основании клинико-анамнестических данных затруднена. Возраст ребенка ≥4,5 лет и отказ от питья значительно повышают, а бронхообструктивный синдром – понижает шансы течения ВП типичной бактериальной этиологии. При бактериальной ВП у детей принципиально важным является назначение рациональной антибактериальной терапии.

МЕДИЦИНСКИЕ РАБОТНИКИ О ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ

Козырина Н.В.[1], Беляева В.В.[1], Куимова У.А.[1], Кравченко А.В.[1], Кулабухова Е.В.[2], Голиусова М.Д.[1]
[1]Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
[2]Российский университет дружбы народов,
Москва

Цель работы. Изучить уровень знаний по постконтактной профилактике (ПКП) профессионального заражения ВИЧ среди медработников.

Материалы и методы. Методом анкетирования опрошено 84 респондента-медработника: 13 мужчин (15,5%) и 71 женщина (84,5%) в возрасте от 18-ти до 74-х лет. Медиана возраста составила 33 года [26; 45]. Практические врачи – 71,4% (инфекционисты, неврологи, терапевты, хирурги, гинекологи, врачи лаборанты, эпидемиологи) 21,4% – студенты медицинских вузов, 6% – медработники других специализаций (провизоры, организаторы здравоохранения, преподаватели медицинских ВУЗов, медрегистраторы), 1,2% – медработники-представители некоммерческих организаций. Опрос специалистов был добровольным. В опросе использованы визуально-аналоговые шкалы в баллах от 0 до 10 и вопросы-индикаторы с фиксированным выбором ответа и возможностью добавить свой вариант.

Результаты и обсуждение. Медиана самооценки риска заражения ВИЧ на рабочем месте составила 2,75 баллов [1;5]. На 0 баллов свой риск оценили 12%, максимальный балл составил 9,5 (2%). О низком риске (5 и менее баллов) сообщили 77,4%, 22,6% считали свой риск заразиться ВИЧ относительно высоким (более 5 баллов). Медиана информированности о ПКП составила 9,5 баллов из 10 возможных [7,5; 10]. На максимальный балл свою информированность оценили 33,3% респондентов, о низкой информированности (5 и менее баллов) сообщили 14,3%.

79,8% ответили, что знают алгоритм действий при парентеральной аварии, 9,5% – отрицатели, еще 10,7% сообщили, что «знают примерный алгоритм», «в целом», «знаю, но не все», «в общих чертах», «частично» и подобное.

На вопрос о показаниях к назначению ПКП правильно ответили 48,8%.

Большинство респондентов 92,9% не имели личного опыта приема ПКП, однако 7,1% принимали антиретровирусные препараты для предотвращения профессионального заражения ВИЧ. При этом 31% респондентов указали на наличие аварийных ситуаций с повреждением кожных покровов или попаданием на слизистые потенциально опасного материала, 69% отрицали подобные аварии в практике.

Респонденты, пережившие аварийную ситуацию на рабочем месте, правильно указали показания к проведению ПКП в 61,5% случаев, несколько больше, чем в общей группе опрошенных, однако различия недостоверны ($p>0,05$). Обращает на себя внимание, что среди данной группы опрошенных 34,6% (9/26) были студентами – медиками, работавшими в медучреждениях в период учебы или проходившими клиническую практику.

О тревоге/беспокойстве связанных с возможностью заразиться ВИЧ при исполнении профессиональных обязанностей сообщили 32,1% опрошенных.

Тему постконтактной профилактики заражения ВИЧ на рабочем месте считали актуальной 96,4% респондентов.

Выводы. Исследование показало дефицит применения метода ПКП в клинической практике и актуальность обучающих мероприятий по теме ПКП, в том числе для студентов-медиков.

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ, НЕ СВЯЗАННЫХ С ВИЧ, У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019-2021 ГГ.

Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Юрин О.Г., Козырина Н.В., Чекрыжова Д.Г., Шахгильдян В.И., Соколова Е.В., Покровский В.В.
Федеральное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора,
Москва

Цель исследования. Оценка частоты распространенности причин летальных исходов, не связанных с ВИЧ (шифр A00-U10, исключая B20-B24 по МКБ10), у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в 2019-2021 гг.

Материалы и методы. Был подготовлен и отправлен во все территории РФ запрос Роспотребнадзора по причинам летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации за период 2019-2021 гг. Были получены данные из всех территорий РФ. Из анализа были исключены данные г. Москвы и Чукотского АО в связи с их неполным представлением. За 2019-2021 гг. было зарегистрировано 95450 летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией, сре-

ди которых женщины составляли 31,5-33,3%, а дети до 17 лет – 0,08-0.12%. У 53683 (56,23%) больных летальный исход был обусловлен заболеваниями, не связанными с ВИЧ. Патоморфологические исследования были проведены в 82,7% (2019) – 85,3% (2021) случаев.

Результаты. За последние 3 года (2019-2021) отмечено увеличение как абсолютного (с 14978 до 18009) числа, так и доли больных ВИЧ-инфекцией (с 48,6% до 57,9%), у которых летальный исход не был связан с вторичными заболеваниями при ВИЧ-инфекции (B20-B24). Наиболее часто в качестве причины летального исхода регистрировали заболевания системы кровообращения (I00-I99) – 19,0% (2019) – 19,2% (2021), болезни органов пищеварения (K00-K93) – 18,9% (2019) – 17,3% (2021). В 2021 г. инфаркт миокарда и ишемический инсульт привели к летальному исходу в 253 (7,3%) и 342 (9,9%) случаев. Цирроз печени, связанный с вирусами гепатитов В или С, был причиной летального исхода у 61,0-62,6% больных, умерших от болезней органов пищеварения. Заболевания органов дыхания (J00-J99) привели к летальному исходу у 10,6% (2019) и 9,7% (2021) больных ВИЧ-инфекцией. Также отмечена небольшая тенденция к снижению доли пациентов, умерших от злокачественных новообразований (C00-C97) – 8,1% (2019) и 7,4% (2021) и болезней нервной системы (G00-G99) – 5,3% (2019) и 4,1% (2021). Инфекционные заболевания (A00-B99, кроме B20-B24) были причиной летального исхода у 1238 (8,3%) больных в 2019 г. и у 741 (4,2%) – в 2021 г. Среди этих больных большинство пациентов – 77,4% (2019) и 86,1% (2021) умерли от туберкулеза или сепсиса. В 2019 г. только 18 больных умерли от COVID-19, в 2020 г. таких пациентов было 699 (4,4%), а в 2021 г. – 2063 (11,5%), при этом из них в 2020 г. АРТ получали 17,8%, а в 2021 г. – 38,7%.

Среди других причин следует отметить небольшое увеличение абсолютного числа (1279 – 2019 и 1740 – 2021) и доли пациентов (8,5% и 9,7%, соответственно), у которых причиной смерти было отравление психоактивными веществами. В тоже время суицид, как причина смерти, имел место у 1,5% (2019) и 1,1% (2021) больных. Среди пациентов, умерших от заболеваний, не связанных с ВИЧ выявлено увеличение количества и доли больных с 15,9% (2019) до 35,5%, получающих АРТ, что отражает общую тенденцию к более широкому охвату терапией больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение. За период с 2019-2021 гг. обнаружено увеличение количества и доли больных ВИЧ-инфекцией, умерших от причин, не связанных с ВИЧ. Среди причин летальных исходов, не связанных с ВИЧ-инфекцией, основными причинами остаются заболевания сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения (в первую очередь цирроз печени вирусной этиологии). Развитие в исследуемые годы эпидемии коронавирусной инфекции привело к увеличению количества и доли пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых инфекция COVID-19 закончилась летальным исходом. Среди умерших пациентов

доля больных, получающих АРТ, была существенно меньше (практически в 2 раза и более), чем по популяции больных ВИЧ-инфекцией в целом.

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ, СВЯЗАННЫЕ С ВИЧ, У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019-2021 ГГ.

Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Юрин О.Г., Козырина Н.В., Чекрыжова Д.Г., Шахгильдян В.И., Соколова Е.В., Покровский В.В.
Федеральное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора,
Москва

Цель исследования. Оценка частоты распространенности причин летальных исходов, связанных (шифр В20-В24 по МКБ10) с ВИЧ-инфекцией, у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в 2019-2021 гг.

Материалы и методы. Был подготовлен и отправлен во все территории РФ запрос Роспотребнадзора по причинам летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации за период 2019-2021 гг. Были получены данные из всех территорий РФ. Из анализа были исключены данные г. Москвы и Чукотского АО в связи с их неполным представлением. За 2019-2021 гг. было зарегистрировано 95450 летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией, среди которых женщины составляли 31,5-33,3%, а дети до 17 лет – 0,08-0.12%. У 41767 (43,77%) больных летальный исход был обусловлен заболеваниями, связанными с ВИЧ (В20-В24 по МКБ10). Патоморфологические исследования были проведены в 82,7% (2019) – 85,3% (2021) случаев.

Результаты. За период с 2019 по 2021 гг. отмечено уменьшение абсолютного количества летальных исходов, обусловленных заболеваниями, связанными с ВИЧ – с 15229 до 12454 (-2775 случаев). Кроме того, выявлено уменьшение доли летальных исходов, кодируемых шифром В20-В24, с 47,8% (2019) до 38,7% (2021). Наиболее частой причиной летального исхода остается микобактериальная инфекция (В20.0), при этом диагноз туберкулеза был установлен у 94-95% пациентов. Вместе с тем, отмечена тенденция к уменьшению доли больных, умерших от микобактериальной инфекции с 40,6% (2019) до 36,4% (2021). Обнаружено небольшое увеличение доли (с 7,7% до 9,4%) больных, умерших от других бактериальных инфекций (В20.1), в первую очередь за счет возвратных в течение одного года пневмоний (с 7,9% до 16,4%). Также отмечен небольшой прирост доли больных, у которых причи-

ной летального исхода были множественные инфекции (B20.7) – с 19% (2019) до 21,4% (2021). Вторичные заболевания вирусной этиологии (B20.2+B20.3), микозы (B20.4+B20.5), пневмоцистная пневмония (B20.6), другие инфекционные и паразитарные болезни, включая церебральный токсоплазмоз (B20.8), приводили к летальному исходу в 1,4%, 1,6%, 4,0-4,5% и 1,4% случаев, соответственно, с небольшими колебаниями частоты регистрации в течение последних 3-х лет. Частота регистрации злокачественных новообразований (B21) изменялась не существенно (4,0-4,55%), при этом в 60,8-63,7% случаев причиной летального исхода были лимфопролиферативные заболевания. 55,8-56,7% пациентов, умерших от заболеваний, связанных с ВИЧ, либо не получали АРТ, либо получали терапию менее 6 месяцев.

Заключение. За период с 2019-2021 гг. выявлена отчетливая тенденция к уменьшению количества и доли пациентов умерших от заболеваний, связанных с ВИЧ. Наиболее частой этиологической причиной летального исхода, как и в предыдущие годы, была микобактериальная инфекция, хотя отмечена тенденция к уменьшению ее доли в структуре причин смерти. Отмечен прирост доли пациентов, умерших от повторных пневмоний и множественных инфекций. Среди умерших пациентов доля больных, получающих АРТ, была существенно меньше (практически в 2 раза и более), чем по популяции больных ВИЧ-инфекцией в целом.

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Кравченко Е.Н., Куклина Л.В.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет», г. Омск

Бессимптомная бактериурия (ББ) занимает второе место в структуре экстрагенитальной патологии у беременных и составляет 3-26%.

Цель исследования. Выявить этиологические факторы и оценить эффективность антибактериальной терапии. Бессимптомная бактериурия – это наличие колоний бактерий $\geq 10^5$ в 1 мл средней порции мочи при отсутствии клинических симптомов. Согласно клиническому протоколу «Нормальная беременность» рекомендовано направлять беременную пациентку на микробиологическое исследование средней порции мочи однократно при 1-м визите на выявление бессимптомной бактериурии. Раннее выявление бактериурии и про-

ведение терапии снижает риск развития пиелонефрита, преждевременных родов и задержки роста плода.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска. В бактериологической лаборатории было обследовано 6256 беременных. Проведен ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований мочи за период 2014-2020 гг.

Результаты и обсуждение. У 1568 беременных (25,1%) была выявлена бактериурия. Самой распространенной инфекцией была ББ с титром 10^2-10^4 КОЕ/мл и составила 14,2%, с титром $\geq 10^5$ КОЕ/мл – 10,9%. Чаще всего в моче беременных с ББ высевалась моноинфекция. Возбудителями бессимптомной бактериурии явились Escherichia coli в 52,4% наблюдений, Streptococcus agalactiae – в 17,5%, Klebsiella pneumonia – в 15,8%, Enterococcus faecalies – в 11,2%, другие бактерии – 3,1%.

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 250 беременных пациенток с диагнозом бессимптомная бактериурия, находившихся под наблюдением в женской консультации №1 БУЗОО ГКПЦ. Первая группа пациенток (98 беременных) получила антибактериальную терапию: фосфомицина трометамол 3 г однократно (39,2%), второй группе беременных (86 пациентки – 34,4%) был назначен амоксициллина/клавуланат 625 мг (500/125) 3 раза в день в течение 7 суток, третья группа пациенток (66 женщин – 26,4%) принимали перорально цефалоспорины II-III поколения. После окончания курса антибактериальной терапии через 10-14 дней был проведен контрольный бактериальный посев мочи. У всех 250 пациенток в трех группах не было выявлено клинически значимой бактериурии, т.е. выздоровление наблюдалось в 100% наблюдений. За все время наблюдения в первой группе пациенток не было выявлено ни одного эпизода нежелательных явлений от приема препарата, во второй группе у одной пациентки на 6-й день применения амоксициллина/клавуланата появилась аллергическая реакция в виде сыпи и зуда, в третьей группе одна из пациенток предъявляла жалобы на тошноту и дискомфорт в области живота. На протяжении всего этапа амбулаторного лечения бессимптомной бактериурии пациентки за неотложной урологической помощью не обращались.

Выводы. Бактериурия встречалась у 25,1% пациенток, вставших на учет по беременности; из них у 10,9% бактериурия определялась в клинически значимых титрах. Наиболее часто из бактериальных возбудителей бессимптомной бактериурии определялись – Escherichia coli в 52,4% наблюдений и Streptococcus agalactiae – в 17,5%. Все схемы антибактериальной терапии, включающие цефалоспорины II-III поколения, амоксициллин/клавуланат и форфомицин трометамол были эффективны в лечении бессимптомной бактериурии. Однократный прием фосфомицина трометамола позволил достичь эффективности аналогичной курсовому приему системных антибактериальных препаратов и не выявил нежелательных явлений.

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ СРЕДНИХ ГНОЙНЫХ ОТИТОВ У ДЕТЕЙ

Краснова Л.И., Бурлаков В.С., Юсупова Ю.С.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пензенский государственный университет»
Медицинский институт,
г. Пенза

Актуальность. Средние отиты являются заболеваниями с выпотом в среднем ухе за неповрежденной барабанной перепонкой и могут протекать без симптомов. Примерно у каждого третьего больного ребенка в выпоте выявляется бактериальный патоген. Данное состояние может вызывать легкое кратковременное нарушение слуха, но при условии сохранения или рецидивирования эпизодов обострения, потеря слуха может быть значительной. По данным официальных источников, в 2020 г. на территории Пензенской области среди детского населения было зарегистрировано 2382 заболевания среднего уха и сосцевидного отростка, что составило 1210,6 случая на 100 тыс. населения. Из них острые средние отиты составили 1288 случаев заболевания (654,6 на 100 тыс.), а хронические – 77 случаев (39,1 на 100 тыс.).

Цель. Изучить особенности этиотропной терапии острых и хронических средних отитов у детей и оценить эффективность лечения.

Материалы и методы. Проанализировано 18 клинических случаев заболевания острыми и хроническими средними гнойными отитами на базе ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» методом слепой выборки. Диагноз верифицирован согласно клиническим стандартам, в том числе и с помощью бактериологического исследования отделяемого из уха.

Результаты и обсуждение. Изучено 18 историй болезни детей г. Пензы и Пензенской области, перенесших средний отит с 01.01.2022 г. по 31.05 2022 г., из которых 6 пациентов (33,3%) были больны хроническим гнойным средним отитом, 12 пациентов (66,7%) – острым гнойным средним отитом. По половому признаку пациенты распределились следующим образом: 12 мальчиков (66,7%) и 6 девочек (33,3%). По возрасту пациенты были от 1 года до 17 лет, средний возраст составил 11 лет. По результатам бактериологического исследования в 17 случаях роста микрофлоры в отделяемом из уха не обнаружено; в 1 случае получен Staphylococcus spp. резистентный к Оксациллину, что послужило показанием к назначению комбинации антибиотиков (Цефоперазон+Сульбактам) внутримышечно и Кларитромицин внутрь, а показатель количества проведенных в стационаре койко-дней составил 21 день. Остальные 17 больных детей получали в качестве этиотропной терапии цефалоспорины III поколения внутримышечно. В 15

случаях использовался Цефотаксим. Дети получающие данный препарат провели в отделении в среднем 9 койко-дней. В 2 случаях был использован Цефтриаксон, где средний срок лечения составил 10 койко-дней. Все пациенты детского возраста со средним отитом выписаны с улучшением в среднем через 10 койко-дней.

Выводы. 1. У исследованных пациентов детского возраста со средним гнойным отитом в 2 раза чаще встречался острый средний отит по сравнению с хроническим. 2. По гендерному признаку среди обследованных детей преобладали мальчики (66,7%). 3. В 5,6% у исследованных пациентов детского возраста со средним гнойным отитом получен Staphylococcus spp. резистентный к Оксациллину, что потребовало назначения в этиотропную терапию комбинации антибактериальных препаратов и увеличения продолжительности курса стационарного лечения до 21 дня. 4. 94,4% исследованных пациентов детского возраста получали лечение цефалоспоринами III поколения, которые показали свою эффективность в оториноларингологической практике.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА IL-10 (G-1082A) И IL-10 (C-819T) ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ

Криволуцкая Т.А.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
г. Чита

Важную роль в патогенезе инфекционных заболеваний, в том числе ветряной оспы, играют цитокины и их полиморфизм, изучение которых является приоритетным направлением в современной молекулярной медицине.

Цель. Изучение встречаемости полиморфизма генов IL-10 (G-1082A, C-819T) у больных ветряной оспой и оценка их клинико-прогностического значения.

Материалы и методы. В научную работу включен 201 добровольно согласный на участие военнослужащий по призыву, европеоидной расы в возрасте от 19 до 24 лет, являющиеся уроженцами и проходящие службу в Забайкальского крае. Проведен анализ биологического материала 105 молодых мужчин, находящихся на стационарном лечение в инфекционном отделении военного госпиталя с ветряной оспой. 96 здоровых военнослужащих по призыву составили контрольную группу. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех». При проведении статистического анализа руководствовались рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL).

Результаты и обсуждения. Частота встречаемости генотипа GA гена IL-10 (G1082A) у больных ветряной оспой выше в 28 раз, по сравнению с контрольной группой (χ^2=86,1, p=0,001). Генотип GG гена IL-10 (G1082A) выявлялся в 3,5 раз чаще у здоровых, чем у больных ветряной оспой (χ^2=86,1, p=0,001). Исходя из этого, шанс развития ветряной оспы повышается у носителей генотипа GA гена IL-10 (G1082A) (RR=57,38 [95% CI: 13,43-245,27], p<0,05) и генотипа AA гена IL-10 (G1082A) (RR=2,96 [95% CI: 1,19-7,36], p<0,05).

Генотип CT гена IL-10 (C819T) встречается в 2,4 раза чаще у больных ветряной оспой, в сравнении с группой здоровых (χ^2=24,0, p=0,001). Генотип CC гена IL-10 (C819T) в контрольной группе выявлялся в 2,0 раза чаще, чем исследовательской группе (χ^2=24,0, p=0,001). Шанс развития ветряной оспы повышается у носителей генотипа CT гена IL-10 (C819T) (RR=4,68 [95% CI: 2,55-8,58 p<0,05). Вероятность развития заболевания снижается у обладателей генотипа CC гена IL-10 (C819T) (RR=0,24 [95% CI: 0,13-0,43], p<0,05).

Выводы. 1. У большинства молодых мужчин, больных ветряной оспой, преобладали генотип GA IL-10 (G1082A) и генотип CT гена IL-10 (C819T), что позволяет предположить о наличии ассоциации этих полиморфизмов с ветряной оспой. 2. Генотипы GG IL-10 (G1082 A) и CC IL-10 (C819 T) встречались чаще у здоровых молодых мужчин, что позволяет предположить о наличии протекторной ассоциации указанных полиморфизмов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО IFN АЛЬФА 2В «ГРИППФЕРОН» В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Куватова Н.Д., Бурганова А.Н., Ахтарова Л.Р., Майорова Т.Г., Куватов С.С.
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Цель исследования. Оценка лечебной эффективности препарата IFN альфа 2b Гриппферон назальный при ОРВИ у детей раннего возраста.

Материалы и методы. Оценку лечебной эффективности препарата в стационаре осуществляли путем анализа данных клинико-лабораторного обследования 30 детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Группу контроля составили 40 детей аналогичного возраста, не получавших «Гриппферон». Всем больным проводилось стандартное обследование. Препарат принимался по лечебной схеме, согласно инструкции по применению (2 капли 3-4 раза в день интраназально в течении 5-7 дней).

Результаты и обсуждение. Анализ полученных результатов позволил выявить существенное положительное влияние «Гриппферона» на динамику лихорадочной реакции. У 56,7% детей основной группы (17 человек) заболевание началось с фебрильной (более 38,6 ‹С) лихорадки. Однако уже на 1-й день от начала лечения число детей с фебрильной температурой существенно уменьшилось до 20% (6 пациентов), на 2-й день от начала терапии у 50% детей регистрировалась нормальная температура. Анализ средних значений температуры позволил отметить, что уже с 3-го дня лечения температура снижалась до нормальных значений. Напротив, в группе сравнения лихорадка сохранялась до 6-го дня от начала болезни.

Катаральные симптомы со стороны ротоносоглотки на фоне применения назального «Гриппферона» характеризовались отчетливой обратной динамикой, к моменту окончания терапии у всех пациентов наблюдалось полное купирование синдрома катара верхних дыхательных путей.

Еще одним положительным эффектом применения назального Гриппферона явился тот факт, что частота суперинфекций в основной группе составила 3,3%, а в контрольной – 15%. Применение назального «Гриппферона» при ОРВИ способствует быстрой ликвидации основных клинических симптомов инфекционного процесса.

Анализ динамики специфических антител в РТГА показал, что в основной группе нарастание титров имело 80-кратный прирост, достигая 1: 1024. Напротив, в группе сравнения регистрировался только 16-кратный прирост титра антител. Таким образом, использование назального Гриппферона скорее опосредованно, стимулирует антителообразование.

Определение общего числа Т-лимфоцитов (СО 3+) показало, что в обеих группах в начале заболевания; имело место развитие дефицита этих клеток. В основной группе больных уже на 3-4 день от начала лечения, количество клеток СД 3+ достигало нормальных величин, тогда как в группе сравнения дефицит их содержания сохранялся (47,2+0,5% при норме 60,7+0,2%; р меньше 0,05). Результаты исследования позволили выявить, что применение назального Гриппферона в основной группе больных приводило к значительному повышению уровня интерферона-а и интерферона-у до 26,61+1,26 пг/мл ($p<0,05$): и 23,18+1,82 пг/мл ($p\leq0,05$) соответственно (при 19,43+1,34 и 20,18+1,82 пг/мл в контрольной группе). Аналогичный результат получен при определении уровня интерлейкина-4 в сыворотке крови. Если до начала лечения его содержание находилось в пределах нормальных величин, то уже на второй день регистрировался существенный его рост (22,7+0,4 пг/мл при норме 18,1+0,3 пг/мл; р (0,05). Именно это подтверждает иммуномодулирующую роль назального интерферона за счет стимуляции синтеза интерлейкина-4, способствующего активации Тх2 иммунного ответа.

Применение нами назального Гриппферона при лечении гриппа у детей раннего возраста позволило отметить отчетливый положительный клинический эффект данного препарата на динамику основных проявлений болезни. Последнее обусловлено, вероятнее всего, иммуномодулируюшим эффектом препарата.

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ РЕГИСТРАЦИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Потехин И.В., Передельский Е.В., Яременко М.В., Речкалова А.И.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. Оценить частоту регистрации сопутствующей соматической патологии у лиц молодого возраста с SARS-CoV-2 инфекцией различной степени тяжести.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные медицинской документации 906 пациентов в возрасте 18-44 лет с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, находившихся на стационарном лечении в период 2020-2021 гг. Обработка данных проводилась с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python, для многофакторного статистического анализа выбран критерий согласия Пирсона. Уровень статистической значимости принят $p \leq 0.05$.

Результаты. Проведенный анализ показал, что у 10,93% пациентов молодого возраста с SARS-CoV-2 инфекцией выявлена сопутствующая патология. У пациентов из рассматриваемой выборки выявлены следующие фоновые состояния: избыточная масса тела (4,42%), ожирение I степени (0,33%), ожирение II степени (0,11%), бронхиальная астма (0,11%), варикозная болезнь вен нижней конечности (0,22%), гипертоническая болезнь (0,44%), дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника (0,22%), дискинезия желчевыводящих путей (0,11%), доброкачественная гипербилирубинемия (0,22%), искривление перегородки носа (0,99%), ложная хорда левого желудочка без сердечной недостаточности (0,22%), малая аномалия сердца: удлиненный Евстахиев клапан (без сердечной недостаточности) (0,11%), мочекаменная болезнь (0,66%), острый верхнечелюстной синусит (0,88%), хронический тонзиллит (0,66%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (0,11%). При

сравнении частоты выявления указанной патологии у пациентов с различной степенью тяжести основного заболевания установлено, что у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 (n=92) сопутствующая патология встречалась в 22,82% случаев, у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести (n=354) – в 9,32% случаев, у пациентов легкой степени тяжести (n=460) – в 7,39% случаев. Статистически значимые различия наблюдались у группы тяжелой степени тяжести по сравнению с группой легкой и средней степени тяжести ($p \leq 0.001$).

Выводы. У пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 сопутствующая патология выявлялась статистически значимо чаще по сравнению с другими группами за счет большего числа пациентов с избыточной массой тела в данной группе (10,87% против 3,04% и 4,52%) ($p \leq 0,001$). На остальную сопутствующую патологию приходилось от 0,11% до 0,99% случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИАМИЛОВИРА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Жданов К.В., Козлов К.В.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Цель. Глобальный вызов для общественного здравоохранения, связанный с пандемией инфекции, вызванной SARS-CoV-2, показал необходимость поиска новых подходов к терапии данного заболевания. Целью работы являлась оценка клинической эффективности и безопасности этиотропных противовирусных препаратов с прямым механизмом действия (Риамиловира, Умифеновира, Рибавирина) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование были включены 108 пациентов преимущественно мужского пола с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, поступивших на стационарное лечение в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Опытная группа состояла из 53 пациентов, получавших Риамиловир (PMB) в режиме «off-label» в дозировке 1250 мг в сутки в течение 5 дней (по схеме

250 мг х 5 раз в день), группа сравнения – 55 пациентов, получавших комбинацию Умифеновира и Рибавирина (УМФ + РБВ) в режиме 800 мг в сутки для каждого препарата на протяжении 5 дней. Проводилась регистрация длительности общеинфекционных синдромов, симптомов и синдромов поражения респираторного трака, нежелательных явлений, данных лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты и обсуждение. В опытной группе пациентов, получавших РМВ по сравнению с группой пациентов получавших комбинированную терапию УМФ + РБВ наблюдалось статистически значимое уменьшение общей длительности лихорадки (5.21±0.41 против 7.75±0.48 дня, $p<0.05$), длительности фебрильной лихорадки (2.29±0.34 против 4.84±0.62 дня, $p<0.05$), СОИИ (6.23±0.52 против 7.54±0.54 дня, $p<0.05$), кашля (3.92±0.63 против 6.54±0.64 дня, $p<0.05$), аносмии (3.46±0.91 против 7.40±1.58 дня, $p<0.05$), а также более быстрая элиминация вируса из верхних отделов респираторного тракта по результатам ПЦР (8.57±0.62 сут. против 12.62±0.8 сут., соответственно, $p<0.05$). Выраженность СОИИ, которая оценивалась по пятибалльной шкале, у пациентов в опытной группе оказалась статистически значимо меньшей при оценке во время лечения в динамике. У пациентов, получавших РМВ, в отличии от группы пациентов принимавших УМФ + РБВ клиническое улучшение на 10-й день болезни наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения (32,1% против 12,7%, $p<0.05$). Более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам ПЦР также наблюдалась в опытной группе (52,8% против 23,6%, $p<0.05$). В то же время, в группе пациентов принимавших комбинацию УМФ + РБВ отмечен статистически значимый рост активности печеночных трансаминаз к концу терапии, что не наблюдали в группе пациентов получавших РМВ (АЛТ – 121.18±29.29 против 50.44±10.51 Ед/л и АСТ – 65.25±14.31 против 30.07±3.03 Ед/л, $p<0.05$). Других нежелательных явлений при использовании препаратов выявлено не было.

Выводы. Раннее назначение этиотропной противовирусной терапии с использованием нуклеозидного аналога Риамиловира в дозировке 1250 мг в сутки в течение 5 дней в режиме «off-label» позволяет предотвратить риск развития осложненного течения, обусловленного гипервоспалительным иммунным ответом на фоне активной, длительно текущей репликации вируса. Ускорение санации организма от вируса SARS-CoV-2 при применении Риамиловира позволяет достичь не только определенных положительных клинических эффектов и эпидемиологической безопасности пациентов, но и тем самым уменьшить количество дней пребывания пациентов в стационаре, что в условиях высокой заболеваемости способствует более рациональному использованию коечного фонда и повышает доступность стационарной медицинской помощи.

АССОЦИИРОВАННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Мельник Т.М.
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,
г. Киев, Украина

Основными причинами развития осложнений у больных в постковидный период являются наличие эндотелиита, пульмонита, тлеющего системного воспаления.

Цель работы. Оценка когнитивных нарушений и их корреляционных взаимоотношений у больных в постковидный период.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациента в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст 52,98±8,40 лет) у которых был диагностирован коронавирус SARS-COV-2 и не вернувшихся к своему уровню здоровья и функционирования через 12 нед. после перенесенного заболевания (постковидный период – ПКП).

У обследованных больных острый период заболевания SARS-COV-2 сопровождался пребыванием пациентов в реанимации (53%) с кислородной поддержкой, искусственной вентиляцией легких (38%), наличием острого респираторного дистресс-синдрома (41,6%), сахарного диабета (58%), ожирения (52%), аффективно-депрессивные расстройства (21,6%).

В ПКП у обследованных больных наблюдались нарушение обоняния (21,6%), головная боль и головокружение (21,6%), нарушения сна (30%), аффективно-депрессивные расстройства (58%), вегетативная дисфункция (90%). Когнитивные нарушения проявлялись ухудшением памяти (53%), снижением внимания (41,6%), нарушением планирования и управляющих функций (38%). У 50% основной группы больных отмечалась артериальная гипертензия, длительность которой составляла от 5 до 20 лет (в среднем 11,6±3,9 года). Контрольную группу составили – 20 человек, сопоставимых по возрасту, полу, без документированных сердечно-сосудистых заболеваний и SARS-COV-2.

Нейропсихологическое тестирование осуществляли с использованием стандартных тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (англ. MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), теста рисования часов. Суточное мониторирование артериального давления (АД) проводилось на аппарате MEDITECH ABPM 04 (Венгрия).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют (с учетом нормативов по каждому тесту), что в основной группе больных преобладали умеренные когнитивные нарушения. Представляется важным, что у больных с субклиническими когнитивными нарушениями, проявляющимися преимущественно субъективными расстройствами памяти и трудностями усвоения новой информации, выполнение соответствующих тестов позволило объективизировать

имеющиеся расстройства. В результате проведенного анализа была установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между значениями MMSE и длительностью пребывания пациентов в реанимации с кислородной поддержкой (r=-0,608; p<0,005), достоверная отрицательная корреляционная связь между значениями MMSE и наличием острого респираторного дистресс-синдрома (r=-0,47; p<0,005). Была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между значениями шкалы MoCA и наличием острого респираторного дистресс-синдрома (r=-0,68; p<0,005), аффективно-депрессивными расстройствами (r=- 0,52; p<0,005).

Кроме того, была выявлена отрицательная корреляционная связь между наличием сахарного диабета (r=-0,355; p=0,049), средним общим систолическим АД (r=-0,376; p=0,036), диастолическим АД (r=-0,402; p=0,028) и результатами выполнения тестов шкалы MoCA, что свидетельствует о тесной связи артериальной гипертензии и длительности сахарного диабета и их влияния на развитие и прогрессирование когнитивного снижения.

Выводы. Развитие когнитивных нарушений у больных в ПКП ассоциировано с длительностью пребывания пациентов в реанимации с кислородной поддержкой, наличием острого респираторного дистресс-синдрома, сахарного диабета, уровнем АД и аффективно-депрессивными расстройствами. Когнитивные нарушения можно определить как характерные осложнения ПКП, нуждающиеся в специальной диагностике и терапевтической коррекции.

Возможной причиной когнитивных расстройств является тропизм вируса к эндотелию сосудистого русла, что увеличивает риск вовлечения различных отделов головного мозга с развитием ишемических и/или геморрагических нарушений, а также развитием хронических осложнений, включая активацию провоспалительных цитокинов в головном мозге.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Мусатова Л.А., Краснова Л.И., Пособнова О.А.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Пензенский государственный университет»,
г. Пенза

По данным ВОЗ от 2021 года около 400 тыс. детей и подростков заболевают онкологией. К числу самых распространенных относятся гемобластозы, злокачественные опухоли головного мозга, и солидные опухоли (нейробластома и нефробластома). Основное лечение гемобластозов заключается в проведении программной химиотерапии, которая ассоциирована с множеством осложнений,

одним из которых является инфекционный процесс. Наибольшую значимость инфекционные осложнения приобретают при острых лимфобластных лейкозах, лидерах среди онкологических заболеваний в детском возрасте. Тяжелые инфекции в диагностический и индукционный периоды, в связи с отсутствием нормального кроветворения и достаточного гранулоцитарного пула, могут принимать угрожающее для жизни течение с нарастанием гипотонии, прогрессированием интоксикации и, без применения экстренных адекватных мер, могут быстро привести больного к гибели. Поэтому уделяется особое внимание не только лечению основного заболевания, но и профилактике инфицирования и санации имеющихся очагов инфекции перед началом проведения программной полихимиотерапии.

Цель. Изучить эффективность стартовой антибактериальной терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом перед индукцией ремиссии планируемой химиотерапии.

Материалы и методы. Под наблюдением в детском гематологическом отделении ГБУЗ ООД г. Пензы находилось 15 детей, больных ОЛЛ в возрасте 1-14 лет. Диагноз устанавливался с учетом клинических симптомов заболевания, показателей периферической крови, миелограммы, цитохимического и иммуногистохимического исследования, иммунофенотипирования клеток бластной популяции методом проточной цитометрии. Для анализа микрофлоры у детей с острым лимфобластным лейкозом перед началом индукции ремиссии по протоколу ALL-MB 2015 использовали мазки со слизистой носоглотки, мазки со слизистой полости рта, мочу, кровь из периферической вены, кровь из центрального венозного катетера, кал (методы исследования материалов: бактериальный посев, ПЦР).

Результаты. За период с 01.02.2021 г. по 23.05.2022 г. обследовано 15 пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом, среди которых было 9 мальчиков и 6 девочек. По возрасту пациенты распределились следующим образом: 1 пациент – 1 год, 1 пациент – 3 года, 3 пациента 4 года, 2 пациента – 5 лет, 2 пациента – 6 лет, 2 пациента 7 лет, 1 пациент 9 лет, 1 пациент 10 лет, 1 пациент 13 лет,1 пациент 14 лет. Перед началом химиотерапии у 47% (7 из 15) детей выявлено наличие ненадлежащей условнопатогенной флоры (Candida albicans, St. Aureus, E.coli, St.epidermidis, Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae, Ent. Faecalis). Из них у 2 детей обнаружена ненадлежащая условнопатогенная флора в стерильном в норме локусе (моча, подключичный катетер). У 1 ребенка фигурирует ненадлежащая условнопатогенная микрофлора в трех локусах организма. У 8 пациентов перед индукцией ремиссии этиологически значимой микрофлоры не обнаружено.

Всем пациентам при поступлении в клинику назначена стартовая антибактериальная и противогрибковая терапия в соответствии с протоколом ALL-MB 2015, ВЕРСИЯ ОТ 10.10.2015. С целью профилактики инфекционных осложнений 8 пациентам введены в терапию цефалоспорины 3 поколения, 1 пациенту цефалоспорины 4 поколения, 4 пациентам комбинация карбопенемов с аминогликозидами 3 поколения, 1 пациент получал комбинированную терапию цефалоспоринов 3 поколения с аминогликозидами 3 поколения. 1 пациент получал комбини-

рованную терапию цефалоспоринов 4 поколения с аминогликозидами 3 поколения. Все пациенты получали препараты из группы противогрибковых средств и сульфаниламидов. У 63% пациентов (5 ребенка из 8) на терапии цефалоспоринами 3 поколения выявлены инфекционные осложнения в процессе индукции ремиссии. У 1 из 4 пациентов, получавших комбинацию карбопенемов с аминогликозидами 3 поколения, выявлены бактериальные осложнения в процессе индукции ремиссии. У пациента на терапии цефалоспоринами 4 поколения с аминогликозидами 3 поколения выявлены инфекционные осложнения на этапе индукции ремиссии. Это потребовало замены антибактериальных препаратов у этих пациентов.

Выводы. 47% исследованных пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом имеют инфекционные осложнения в процессе индукции ремиссии и нуждаются в смене антибактериальных препаратов.

У 63% исследованных пациентов терапия цефалоспоринами 3 поколения оказалась неэффективна, что потребовало замены антибиотика.

Необходимо дальнейшее изучение и поиск эффективной профилактики инфекционных осложнений при проведении программной химиотерапии пациентам детского возраста с острым лимфобластным лейкозом.

РОЛЬ САНИТАРНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В ПОВЫШЕНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Недашковский А.В., Гелясова Н.Ю.
Федеральное казённое учреждение «Войсковая часть 62834»,
медицинский пункт,
Оленегорск-2

Введение. В условиях пандемии COVID-19 ВОЗ назвала недоверие к вакцинации одной из глобальных угроз жизни и здоровья населения.

Цель. Проанализировать основные причины недоверия военнослужащих к вакцинации, с последующим формированием способа повышения приверженности к вакцинации.

Материалы и методы. В ходе данной работы, проведено исследование, включающее беседу с группой из 298 военнослужащих. Возраст респондентов 22-43 года.

Метод исследования. Во время беседы проанализированы основные способы получения информации о вакцинопрофилактике COVID-19. Ими стали, социальные сети (Facebook, ВКонтакте, Одноклассники, Telegram, You Tube, форумы), СМИ, санитарно-просветительная работа медицинских работников войсковой части.

Результаты исследования. Все опрашиваемые респонденты, подтвердили, что оптимальным способом получения информации для них, является непосредственная беседа с медицинскими работниками в медицинском пункте, где осуществлялась вакцинация. Ключевыми достоинствами, данного способа получения информации, являлась возможность задать интересующие вопросы, развеять мифы о вакцинации, навязанные социальными сетями, подобрать индивидуальный план вакцинации.

Обсуждения результатов. Несмотря на успехи вакцинопрофилактики, в зоне особого внимания остается своевременный и полный охват прививками населения и групп профессионального риска, в частности военнослужащих. Как показало исследование, ведущим источником информации, формирующим положительное отношение к вакцинации, является мнение медицинских работников.

Выводы. Таким образом, хотим подчеркнуть важность, коллективных и индивидуальных санитарно-просветительных бесед среди военнослужащих.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СПЕКТРА АСПИРАТА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА У ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПНЕВМОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Никонова Е.М.[1], Шатохина Я.П.[1], Стадник А.Д.[1], Турянский А.С.[2]
[1]Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»,
[2]Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганская городская детская больница №1»,
г. Луганск

Цель исследования. Изучение микробиологического спектра аспирата трахеобронхиального дерева и чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам, взятого у пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии по поводу пневмонии в течение 2020-2022 гг.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 62 историй болезни детей, которые лечились в отделении интенсивной терапии с диагнозом пневмония. Среди пациентов преобладали дети в возрасте до 3 лет (37,1%), в равном количестве мальчики и девочки, поступившие в тяжелом состоянии (74,2%) и средней степени тяжести (25,8%).

В анамнезе жизни были отмечены частые острые респираторные заболевания, перенесенные детские инфекции (ветряная оспа – 14,5%), инфекционный мононуклеоз (9,7%), аллергические мультигенные реакции (8,1%), перинатальная патология (35,5%).

Результаты и обсуждение. Среди выделенных возбудителей чувствительность Streptococcus pneumonia к цефтриакону составляла 75,1%, цефтазидиму – 82,3%, азитромицину – 95,2%, резистентность к карбапенемам – 5,9% (полная – 2,1%). Staphylococcus aureus был высокочувствительный к карбапенемам (94,3%), азитромицину (95,2%), отмечен рост резистентности к цефепиму (полная 3,2%, неполная – 9,7%), амикацину (9,4% в т.ч. 6,1% – полная).

Escherichia coli была чувствительна к цефалоспоринам III-IV поколения, карбапенемам, умеренно чувствительна к амикацину, ципрофлоксацину.

Klebsiella pneumonia показала 100% чувствительность к карбапенемам и низкую чувствительность к цефалоспоринам III поколения (55,6%).

Высокая резистентность Pseudomonas aeruginosae отмечалась к цефтазидиму (37,5%), цефепиму (25,0%), карбапенемам (тиенаму – 25,0%, меропенему – 25,0%, ципрофлоксацину – 12,5%).

Candida была чувствительна к нистатину (85,7%), амфотерицину (80,9%), клотримазолу (78,6%).

Выводы. После получения антибиотикограммы корригировалась схема антибактериальной терапии с учетом чувствительности патогенных микроорганизмов. Проведенные исследования показали, что с учетом полученного микробиологического спектра среди назначений преобладали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) – 75%. Следует особо отметить, что несоблюдение стратегии антибиотикотерапии, особенно ненадлежащее применение антибиотиков широкого спектра действия, антибиотиков группы резерва приводит к увеличению случаев антибиотикорезистентности, увеличению сроков пребывания таких детей в отделении интенсивной терапии и, следовательно, к повышению стоимости лечения.

МУТАЦИИ ВАКЦИННОГО ИЗБЕГАНИЯ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В У ДОНОРОВ КРОВИ

Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Семенова Д.А.
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,
Санкт-Петербург

Вирусный гепатит В – серьезное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), передающимся при контакте слизистых оболочек с зараженной кровью или другими жидкостями организма. Несмотря на внедрение эффективных вакцин и терапию, обеспечивающую контроль репликации вируса, современные противовирусные препараты не способ-

ны привести к полной элиминации ВГВ у пациентов с хроническим заболеванием. Одной из естественных форм течения ХГВ является скрытый ГВ (скГВ), при котором в периферической крови больного не обнаруживают HBsAg, однако ДНК ВГВ выявляют в тканях печени и/или в крови, что осложняется крайне низкой вирусной нагрузкой и ограниченной чувствительностью диагностических наборов. Ряд исследователей сообщали, что больные скГВ несут большее количество мутаций в области pre-S/S вируса, чем пациенты с HBsAg-позитивным ХГВ, что может вызывать снижение или изменения в секреции антигена, приводя к невозможности его обнаружения, а также к способности вируса инфицировать вакцинированных людей. Расширение охвата вакцинацией против ВГВ среди доноров и реципиентов значительно снижает риск трансфузионной передачи вируса, но у 5-10% здоровых лиц не удавалось добиться ответа на вакцинацию. При скГВ нередко одновременно с ДНК вируса выявляют вакцинные антитела, а больные подтверждают факт вакцинации. Таким образом, особого внимания заслуживают доноры крови, так как переливание крови и ее продуктов представляет собой значимую часть терапии при тяжелых состояниях различного генеза, а донор со скрытым ХГВ может стать источником инфицирования реципиентов.

Цель. оценить распространенность скрытой формы хронического гепатита В у доноров крови в Санкт-Петербурге, а также определить мутации вакцинного избегания среди выявленных изолятов.

Материалы и методы. Материалом исследования служили 700 образцов плазмы крови, полученные от доноров крови в Санкт-Петербурге. Осуществляли выявление серологических и молекулярно-биологических маркеров ХГВ, а также прямое секвенирование полных геномов выявленных изолятов вируса.

Результаты и обсуждение. У 1,56% первичных доноров выявлен HBsAg. Встречаемость антител анти-HBs IgG у женщин (69,7%) достоверно выше, чем у мужчин (52,99%) – $\chi^2 = 16,244$ при $p<0,0001$, df=1. Встречаемость ДНК вируса среди доноров крови составила 3,14%, в том числе 0,43% HBsAg-позитивных лиц. Субгенотипы ВГВ представлены: D1 и D2 по 40,91%, D3 и A2 по 9,09%. Аминокислотные замены в MHR-регионе может изменить иммуногенность HBsAg и способствовать ускользанию вируса от иммунного ответа. Среди изолятов генотипа D в MHR-области определены двадцать шесть позиций, в которых происходили замены. Во всех изолятах показаны модификации в положениях 113, 114, 131, 134, 159, 161, 168; у 19 - в положении 122; у 17 – в положении 127; у 9 – в положении 118; у 6 - в положении 128. У изолятов ВГВ A2 определены мутации T113S, S143T, Y161F.

Можно предположить, что с обнаруженными escape-мутациями связана высокая частота встречаемости скГВ среди доноров крови, так как escape-мутации изменяют выступающую петлю детерминанты «а», ранее существовавшие нейтрализующие антитела не могут адекватно распознавать измененный эпитоп и позволяют мутантному вирусу избежать нейтрализации.

Выводы. Преобладание среди доноров крови изолятов ВГВ, несущих одновременно мутации, приводящие к диагностической неудаче тестов на HBsAg и профилактической неэффективности вакцин, очевидно несет угрозу здравоохранению и нуждается в дальнейшем исследовании.

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Останкова Ю.В.[1], Бумбали С.[2,3], Балде Т.А.Л.[2], Эсауленко Е.В.[1], Семенов А.В.[4], Зуева Е.Б.[1], Серикова Е.Н.[1], Щемелев А.Н.[1], Валутите Д.Э.[1], Давыденко В.С.[1]

[1]Федеральное бюджетное учреждение науки
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,
Санкт-Петербург,
[2]Научно-исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи,
г. Киндия, Гвинейская Республика,
[3]Международный исследовательский центр
по тропическим инфекциям в Гвинее,
г. Нзерекоре, Гвинейская Республика,
[4]Федеральное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия человека,
г. Екатеринбург

Работники здравоохранения являются группой высокого риска инфицирования гемоконтактными вирусами. Причем около 40% случаев заражения посредством чрескожного повреждения приходится на вирус гепатита В (ВГВ). Проблема глобальной нехватки медицинских работников особенно актуальна в странах с низким уровнем дохода, где медработники составляют менее 2% населения. Это приводит к вынужденным переработкам медперсонала, а значит к увеличению усталости, снижению внимательности и по-

вышению риска ошибок, контакта с зараженной кровью или другими жидкостями организма. Инфицированные медработники могут, в свою очередь, стать источником инфекции для пациентов. Гвинейская Республика – одна из наименее развитых стран мира, занимающая 150-е место в рейтинге стран по расходам на здравоохранение. Данные о распространенности ВГВ среди медработников в Гвинее отсутствуют.

Цель работы. Оценить распространенность хронического вирусного гепатита В (ХГВ) у работников здравоохранения в Гвинейской Республике.

Материалы и методы. Материалом исследования служили 74 образца плазмы крови, полученные от медработников в Гвинейской Республике. Осуществляли выявление серологических и молекулярно-биологических маркеров ХГВ.

Результаты и обсуждение. Возраст обследованных колебался от 21 до 61 года, медиана возраста составила 34 года. Количество мужчин в группе превышало количество женщин: 75,68% и 24,32% соответственно. Распространенность серологических маркеров ХГВ составила 72,97. У большинства из них (60,81%) обнаружены антитела анти-HBs IgG, анти-HBcore IgG или их комбинация. Антитела к HBsAg и их количественное определение в крови используют как маркер перенесенной ВГВ-инфекции или как свидетельство вакцинации против вируса. Антитела к HBcAg являются косвенным маркером контакта больного с ВГВ, когда другие маркеры отрицательны. Обследованные сообщили, что не были вакцинированы против ВГВ. Таким образом, высокая встречаемость серологических маркеров ХГВ в группе указывает на контакт большинства медработников с вирусом, что подтверждает данные о распространенности возбудителя в африканском регионе. Однако HBsAg был обнаружен только у 6,76% лиц. ДНК ВГВ выявили у семи из обследованных медработников, что составило 9,46%. Следует отметить, что в трех случаях (4,05%) ДНК ВГВ выявлена у HBsAg-негативных лиц, при этом вирусная нагрузка была менее 15 МЕ/мл. Интересно, что два из этих трех случаев выявлены у лиц с ВИЧ-инфекцией. При анализе нуклеотидных последовательностей выявленных вирусов для всех случаев ВГВ был определен генотип Е.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности ВГВ в обследуемой группе, однако меньшей, чем в других группах риска в Гвинейской Республике, что может быть связано как с малочисленностью группы, так и с информированностью обследуемых лиц (большинство – медработники инфекционного профиля). Третьей причиной может быть высокая смертность медработников инфекционных специальностей во время недавних эпидемий в стране, поскольку наличие ХГВ потенциально увеличивает риск смерти при заражении вирусом Эбола или SARS-CoV-2.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИТРАТА НАТРИЯ И EDTA НА РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕНОЛЬНОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ДНК ДЛЯ ПЦР К ГЕНЕТИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ PLASMODIUM FALCIPARUM

Романенко В.А., Арюков А.Р., Гудков Р.В.
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценить влияние различных консервантов крови (цитрат натрия и ЭДТА) на результаты ПЦР к генетическим маркерам возбудителей тропической малярии Plasmodium falciparum.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование проб венозной крови, полученной от 54 больных, проходивших стационарное лечение по поводу тропической малярии в 2019-2021 годах в ГКИБ им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург). Диагноз тропической малярии был подтвержден паразитологически на основании выявления в препаратах крови Plasmodium falciparum. Уровень паразитемии в пробах составлял от 50 до 5000 паразитарных клеток в 1 мкл крови. Всего обследовано 86 парных проб крови, консервированных с помощью цитрата натрия, а также с использованием ЭДТА.

Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Для выявления участков генома P. falciparum использовали праймеры к маркерным нуклеотидным последовательностям, кодирующим структуру доменов DBL1α и DBLß.

DBL1α F: GCACGAAGTTTTGCAGATAT(A/T)GG;

DBL1α R: AA(A/G)TCTTC(T/G)GCCCATTCCTCGAACCA;

DBLß F: CGACGT(C/G)AACA(C/T)ATGTGTACATC;

DBLß R: CA(C/T)TC(T/G)GCCCA(C/T)TC(A/T)GTCATCC.

При проведении ПЦР использовали амплификатор Biorad C1000. Реакционная смесь включала следующие реактивы: деионизированная вода – 5,2 мкл.; 5x Taq Red буфер (ЗАО «Евроген», Россия) – 2 мкл.; dNTPs (ЗАО «Евроген», Россия) – 1,2 мкл 2,5 мМ; прямой и обратный праймеры – по 0,2 мкл 20 мкМ; Taq-ДНК-полимераза (НПО «СибЭнзим», Россия) – 0,2 мкл, 1 U, матрица выделенной ДНК – 1 мкл. Режимы этапов амплификации: 1. начальная денатурация – 95ºС, 5 мин.; 2. основная денатурация – 95ºС, 30 с.; 3. отжиг праймеров – Taº С (табл.2), 1 мин.; 4. элонгация – 64ºС, 30 с.; 5. финальная элонгация – 72ºС, 5 мин. Этапы со 2-го по 4-ый повторялись циклически 35 раз. Продукты

амплификации разделяли посредством электрофореза на 2% агарозном геле с использованием электрофоретической камеры Sub-Cell GT. В работе использовали агарозу LE (Termofisher), разведенную на TBS буфере с добавлением этидия бромида (biotechnology Grade). Размер амплифицированных участков ДНК оценивали с помощью стандартных маркеров длин ДНК (100 bp и 50+ bp DNA Ladder). Учет результатов электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора Vilber Lourmat ECX-20M. Результаты фиксировали с помощью системы гель-документации.

Статистическую обработку полученных результатов проводили определением частот встречаемости признаков. Оценка точности и надежности относительных величин частоты осуществлялась с применением вспомогательной переменной Фишера в радианной мере, достоверность различия относительных величин частоты устанавливалась с применением вспомогательной переменной Фишера при 95% доверительном интервале.

Результаты и обсуждение. Сравнительные исследования крови, стабилизированной цитратом натрия и ЭДТА показали, что из 86 парных проб, результаты исследования совпали в 79 (91.8%) случаях, из них результаты 14 (17,8%) парных проб были положительными и 65 (82,2%) – отрицательными. Пробы, стабилизированные ЭДТА и цитратом натрия, были положительными в 17 (19.8%) и 18 (21%) случаях соответственно. Различия в результатах исследования парных проб регистрировались в 7 (8,2%) случаях. В 4 (4.7%) случаях положительному результату, полученному в пробе с цитратом натрия, соответствовал отрицательный результат в пробе с ЭДТА, в 3 (3.5%) – положительному результату, полученному в пробе с ЭДТА соответствовал отрицательный результат в пробе с цитратом натрия.

В данном исследовании впервые сделано сравнение влияния различных консервантов крови на результат фенольного выделения ДНК столь большой выборки образцов.

Незначительная разница в результатах, вероятно, свидетельствует о нарушениях при транспортировке и хранении образцов крови.

Результат получения ложноотрицательного анализа присутствия генов-маркеров тяжелого течения тропической малярии может привести к снижению эффективности лечения и увеличению летальности. Для снижения количества ложноотрицательных результатов можно использовать выделение ДНК из более чем одного образца крови каждого больного.

Необходимо продолжить исследования направленные на поиск повышения точности выделения ДНК, используемой в лабораторной диагностике тропической малярии.

Выводы. Использование разных консервантов крови (ЭДТА и цитрата натрия) существенно не влияет на результат ПЦР, направленной на поиск маркеров тяжелого течения тропической малярии.

COVID-19–АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Рычкова О.А., Кашуба Э.А., Федорчук А.О., Любимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В., Чехова Ю.С., Антонова М.В.
Тюменский государственный медицинский университет,
г. Тюмень

Инфекция SARS-CoV-2, в настоящее время является наиболее острой проблемой современной медицины. В качестве ключевого патогенетического механизма COVID-19 обсуждается коагулопатия.

Цель исследования. Оценка клинической и прогностической значимости развития коагулопатии у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен анализ медицинских карт 204 пациентов с подтвержденной методом ПЦР инфекцией SARS-CoV-2, проходивших лечение в ГБУЗ ТО ОИКБ, г. Тюмень. За время лечения всем пациентам осуществлялся лабораторный контроль серии показателей: фибриногена по Клаусу, D-димера, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, а также подсчет количества тромбоцитов.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил 61±2 года (среди них 29,4% мужчин и 70,6% женщин). Из 204 пациентов антикоагулянтную терапию в лечебной дозе получали 69 пациентов (33,8%), в профилактической – 135 (66,2%). У 27 больных (13,2%) отмечалась тромбоцитопения (тромбоциты $155*10^9$/л±4,3), у 9 пациентов (4,4%) – тромбоцитоз. Повышение показателя АЧТВ выявлено у 21,1% (n=23) человек. ПТИ превышал норму у 78,8% (n=86) пациентов.

Уровень D-димера, являющийся одним из предикторов тяжелого течения COVID-19, составил в среднем 682 нг/мл (диапазон 354-2453 нг/мл) при норме менее 0,5 мкг/мл.

Гиперфибриногенемия зарегистрирована у 32,8% (n=67) пациентов. Большинством авторов повышенный уровень фибриногена, наряду с D-димером, обсуждается как маркер неблагоприятного прогноза заболевания, однако в нашем исследовании гиперфибриногенемия сыграла роль предиктора неблагоприятных исходов, только при более чем двукратном превышении нормы, в большинстве случаев проведенная антикоагулянтная терапия минимизировала риски тромботических осложнений.

У 30% исследуемых (n=61) при поступлении в стационар отмечалось снижение уровня фибриногена (менее 2,0 г/л). На фоне проводимой антикоагулянтной терапии процент пациентов с гипофибриногенемией увеличился до 57,3% (n=117). Данные изменения сопровождались признаками печеночной дисфункции (синдром цитолиза зарегистрирован у 36,7% пациентов), развитием и нарас-

танием тромбоцитопении. Также в литературе обсуждается нарушение регуляции синтеза фибриногена при быстром регрессе системного воспалительного ответа, однако механизмы этого процесса до конца не ясны. В данном исследовании, гипофибриногенемия различной степени выраженности наблюдалась значимо чаще у пациентов получавших генно-инженерные биологические препараты.

Выводы. Таким образом, гиперфибриногенемия, как фактор риска тромбозов, на фоне проводимой антикоагулянтной терапии, показала меньшую клиническую значимость, тогда как снижение фибриногена менее 2,0 г/л было ассоциировано с развитием геморрагических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией.

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ГРИППА H3N1: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ

Рычкова О.А., Кашуба Э.А., Федорчук А.О., Чехова Ю.С., Любимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В., Антонова М.В.
Тюменский государственный медицинский университет,
г. Тюмень

В последние годы остро стоит проблема коинфекции SARS-CoV-2 с другими вирусными заболеваниями дыхательных путей, прежде всего, с гриппом. Сочетанная патология изменяет клинико-лабораторную симптоматику болезни и ее течение.

Цель исследования. Анализ сочетанного течения новой коронавирусной инфекции и гриппа H3N1.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен анализ медицинских карт 13 пациентов, с подтвержденной методом ПЦР инфекцией SARS-CoV-2 и гриппа H3N1, проходивших лечение в ГБУЗ ТО ОИКБ, г. Тюмень. Проведена оценка клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей.

Результаты исследования. Средний возраст пациентов составил 56±2 года (среди них 38,4% мужчин и 61,5% женщин). Длительность пребывания в стационаре – 8±1,5 суток. У всех больных зарегистрирована средняя степень тяжести заболевания. При поступлении отмечались жалобы на фебрильную лихорадку ремиттирующего характера (84,6%); выраженную слабость, разбитость и ломоту в мышцах (100%); «разлитую» головная боль постоянного характера, боль в глазных яблоках (69,2%); сухой кашель (92,3%); нарастающую одышку, значительно усиливающуюся при минимальной физической нагрузке (38,6%). Сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом на момент поступления составила 94%±2,3. Трем (30,7%) пациентам осуществлялась респираторная поддержка кислородом через назальные канюли. В лабораторных тестах обращали на себя внимание лейкопения, лимфопения и повышение С-реактивного белка (СРБ). У всех пациентов уровень СРБ на момент поступления был повышен и в среднем составлял 44,1 Ед/л (N 5,0 Ед/л), к моменту выписки дан-

ный показатель нормализовался. У 6 больных (46,1%) отмечалось повышение печеночных трансаминаз до 2-3 норм. В коагулограмме обращал на себя внимание уровень фибриногена. У 7 пациентов отмечалась гиперфибриногенемия (средний показатель составил 5,04 г/л). Изменения по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) соответствовали типичной картине вирусной пневмонии: множественные очаги различного объема по типу матовых стекол, не имеющие четкой локализации. У 8 человек (61,5%) зарегистрированы изменения, соответствующие КТ 2, у 4 пациентов (30,7%) – КТ 1, у 1 пациента (7,8%) – КТ 3). Практически у всех больных отмечались дополнительные факторы риска, отягощающие течение заболевания. Сердечно-сосудистой патологией страдали 11 (84,6%) пациентов, 12 пациентов (92,3%) имели в анамнезе ожирение или избыточную массу тела, у 5 больных (38,5%) отмечался сахарный диабет 2 типа. Всем пациентам проводилась двойная противовирусная терапия. Для лечения COVID-19 использовался фавипиравир (7 пациентов), ремдесивир (6 пациентов). Для лечения гриппа применялся осельтамивир. Положительный эффект от терапии наблюдался на 4±1,04 сутки заболевания.

Выводы. Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что клинические проявления сочетанной инфекции не носят специфического характера. Микст-инфекция COVID-19 и гриппа не утяжеляет течение инфекционного процесса. Двойная противовирусная терапия позволяет предотвратить тяжелое развитие заболевания.

РАЗРАБОТКА МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIA

Светлов Д.Д.[1], Самойлова А.А.[2], Михайлов Н.В.[2]
[1]Санкт-Петербургский институт Петра Великого,
[2]Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»,
Санкт-Петербург

Цель. Разработка мультиплексной ПЦР для обнаружения генов вирулентности, переносимых гипервирулентными изолятами Klebsiella pneumoniae (hvKp).

Материалы и методы. Объектами исследования являлись 65 клинических изолята K. pneumoniae из проб биоматериала от госпитализированных пациентов Санкт-Петербурга.

На первом этапе разработки мультиплексной ПЦР проводили подбор праймеров для амплификации подходящих генов вирулентности на основании литературных данных. Затем оптимизировали условия реакции ПЦР с использованием коммерческой ПЦР-смеси. На следующем этапе подбирали оптимальный состав ПЦР-смеси.

Результаты и обсуждение. Для разработки мультиплексной ПЦР были выбраны следующие гены: ген uni-rmpA (250 п.н.), нацеленный на гомологичную область всех зарегистрированных вариантов генов rmpA, ген синтеза сальмохелина iroB (585 п.н.) и ген синтеза аэробактина iutA (920 п.н.). Данные гены локализованы на плазмиде вирулентности pLVPK, которая является определяющим признаком hvKp штаммов. В процессе тестирования оптимальных температурных и временных параметров была подобрана универсальная программа для амплификации: начальная денатурация при 95ºС, в течение 5 мин. Последующие 30 циклов ПЦР, состоящих из денатурации при 95ºС, в течение 40 с; гибридизации праймеров при 60ºС, в течение 45 с; элонгации при температуре 72ºС, в течение 60 с. Завершающую стадию элонгации проводили при 72ºС, в течение 3 мин. В результате работы был подобран оптимальный состав ПЦР-смеси: вода деионизированная – 12,15 мкл, буфер – 2,5 мкл, MgCl2 – 2,0 мкл, DNTP – 2,1 мкл, праймеры F и R для каждого гена (iroB, iutA, uni-rmpA) – по 1,0 мкл соответственно, Taq-полимераза – 0,25 мкл.

В нашей работе три гена вирулентности uni-rmpA, iroB и iutA одновременно присутствовали у 20% из 65 исследованных штаммов.

Выводы. Разработана мультиплексная ПЦР, которая позволяет быстро обнаруживать гены вирулентности, переносимые изолятами hvKp. Кроме того, метод подходит для скрининга вирулентных изолятов K. pneumoniae и требует меньше времени, чем MLST-типирование клебсиелл. Мультиплексная ПЦР будет полезна для сравнения профилей вирулентности больших коллекций организмов K. pneumoniae, включая штаммы hvKp. Разработанная мультиплексная ПЦР будет полезна в эпидемиологических исследованиях инвазивных инфекций, вызванных K. pneumoniae.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Ситкина Е.Л.[1], Антонова Т.В.[1], Лиознов Д.А.[1,2]
[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Цель. проанализировать клиническую диагностику гемофильной инфекции и оценить эффективность антибактериальной терапии при разных ее формах.

Материалы и методы. Изучены 93 истории болезни детей с Hib-инфекцией, госпитализированных в СПбГБУЗ «Детская городская клиническая больница №5 имени Н.Ф. Филатова» в 2002-2016 гг. Медиана возраста составила 2,1 (1,2-4,0) года, причем 74% детей были младшего возраста (до 3 лет). Дети не были вакцинированы против гемофильной инфекции, у всех диагноз подтвержден бактериологически или серологически (РЛА).

Гемофильная инфекция протекала в разных клинических формах. С первого дня госпитализации все пациенты получали симптоматическую, патогенетическую и антибактериальную терапию широкого спектра действия с коррекцией при необходимости после установления Hib-инфекции.

Результаты и обсуждение. На основании анализа клинических проявлений инфекции были выделены три группы пациентов. В первую группу (25 детей) отнесли пациентов, которые переносили заболевание с клиническими проявлениями по типу острого респираторного заболевания (ОРЗ) различной степени тяжести, с осложнениями (22 чел.) или без. Вторую группу (23 ребенка) составили пациенты переносившие эпиглоттит гемофильной этиологии, третью (45 пациентов) – дети, у которых проявлением инфекции был менингит, в том числе в сочетании с другими проявлениями Hib-инфекции.

ОРЗ без осложнений диагностировали у 3 пациентов в возрасте до 1 года. Поводом для госпитализации была гиперпирексия, дети получили антибактериальные препараты пенициллиновой группы с хорошим эффектом.

У 9 из 10 пациентов, госпитализированных на 3-8 день болезни по поводу пневмонии на догоспитальном этапе были признаки ОРЗ. У 12 пациентов на фоне ОРЗ были диагностированы различные гнойные воспалительные заболевания ЛОР органов (гнойные отиты, синуситы, аденоидиты), у одного ребенка развился остеомиелит. Всем детям назначали антибиотики пенициллиновой группы или цефалоспорин I поколения (цефазолин), учитывая основной диагноз ОРЗ, внебольничная пневмония или ОРЗ, гнойный отит и т.д. В большинстве случаев потребовался повторный курс антибактериальной терапии или смена антибиотика на препарат другой группы. Дети с эпиглоттитом поступали на 1-2 день болезни и сразу получали антибиотики с учетом гемофильной этиологии (цефалоспорины III–IV поколения или карбапенемы).

Частым проявлением Hib-инфекции был гнойный менингит. В 17 случаях диагноз менингита был установлен на догоспитальном этапе (госпитализация на 1-2-йдень болезни). У большинства пациентов была тяжелая форма, в 6 случаях с осложнениями. На фоне антибактериальной терапии купировали клинические проявления заболевания, и пациенты выписаны в среднем на 20,0±5,9 день болезни.

Сложность для диагностики и лечения представляли 28 пациентов, у которых Hib-менингит (у 14 детей менингоэнцефалит) сочетался с гнойными специфическими очагами (преимущественно ЛОР-органов). В этой группе в

половине случаев были ошибочные диагнозы направления, что повлияло на поздние сроки госпитализации (в 64% случаев после 5-го дня болезни), и соответственно позднее начало этиотропной терапии. При сочетании Hib-менингита с гнойными очагами Hib-инфекции чаще встречалось негладкое течение, у 13 пациентов потребовалось оперативное лечение (санация гнойного очага или операция с трепанацией черепа для лечения внутричерепных осложнений). Течение инфекции в этих случаях было тяжелым, требовались неоднократные люмбальные пункции и коррекция антибактериальной терапии.

Выводы. Таким образом, у детей младшего возраста при назначении антибактериальной терапии следует учитывать возможную гемофильную этиологию и выбирать соответствующую терапию до подтверждения диагноза.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СОСТАВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Соцкая Я.А., Саламех К.А., Шаповалова И.А.
Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»,
г. Луганск

Цель работы. Изучение концентрации циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных острым тонзиллитом при проведении общепринятого лечения.

Материалы и методы. Обследовано 48 больных острым тонзиллитом (ОТ). Кроме общепринятого клинико-лабораторного обследования для реализации цели исследования у больных, находившихся под наблюдением, изучали концентрацию ЦИК в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. При проведении иммунологического исследования до начала лечения было установлено, что у обследованных больных ОТ отмечалось повышение общего уровня ЦИК с дисбалансом их молекулярного состава. Так, общий уровень ЦИК в сыворотке крови был повышен в среднем 1,76 раза и составлял (3,34±0,05) г/л.

При исследовании молекулярного состава ЦИК у обследованных больных было установлено, что рост происходил преимущественно за счет наиболее токсигенных средне- и мелкомолекулярных фракций. Содержание среднемолекулярной фракции (11S-19S) было выше нормальных значений у обследованных пациентов в 2,58 раза и составляло (1,57±0,03) г/л; концентрация мел-

комолекулярных ЦИК до начала лечения составляла (1,0±0,04) г/л, т.е. была повышена в 2,4 раза по отношению к нормальным значениям.

При исследовании общего уровня ЦИК и их молекулярного состава у обследованных больных ОТ было установлено, что на момент завершения лечения с применением общепринятой терапии, несмотря на некоторую положительную тенденцию, не произошло полного восстановления изученных показателей до нормальных значений.

Так, общий уровень ЦИК в сыворотке крови обследованных лиц снижался в динамике лечения в 1,3 раза. Уровень среднемолекулярной фракции к моменту завершения лечения в абсолютном исчислении снижался в 1,52 раза, что превышало значение нормы данного показателя в 1,7 раза. В относительном исчислении содержание среднемолекулярной фракции снижалось по сравнению с исходным в 1,2 раза, что превышало нормальные значения в 1,25 раза. Концентрация мелкомолекулярных ЦИК у обследованных больных ОТ после завершения лечения уменьшалась в абсолютном исчислении в 1,4 раза и была более нормы в 1,71 раза; в относительном исчислении уровень фракции мелкомолекулярных иммунных комплексов снижался в 1,1 раза, что было больше нормы в 1,24 раза.

Выводы. Следовательно, проведение терапии общепринятыми средствами у больных ОТ оказывает положительное влияние на иммунологические показатели, а именно на уровень ЦИК и их молекулярный состав, но не обеспечивает нормализации изученных показателей, то есть сохраняются возможные нарушения со стороны иммунного гомеостаза. Поэтому можно считать патогенетически целесообразным применение в комплексе терапевтических мер больных ОТ современных иммуноактивных лекарственных средств с целью восстановления иммунологического гомеостаза.

ОСПА ОБЕЗЬЯН – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Степанов А.В.
Государственный научно-исследовательский испытательный
институт военной медицины МО РФ,
Санкт-Петербург

В настоящее время появилась информация о регистрации случаев заболевания оспой обезьян среди человеческой популяции Европейских стран. В отдельных странах, например Испания, количество случаев достигло 30. Мы попытались сконцентрировать внимание на этиологии, патогенетических аспектах, эпидемиологии, профилактике и лечении упомянутой инфекции с

тем, чтобы иметь представление о том, чего ждать от внезапно возникшей неблагоприятной эпидемической ситуации.

Вирус оспы обезьян впервые выделен и идентифицирован в 1958 году в исследовательском центр (Дания). Первый подтвержденный случай заболевания человека зарегистрирован в 1970 году в Демократической Республике Конго. В это же время показано сходство иммунотропных эффектов вируса оспы обезьян и вируса натуральной оспы, что подтвердилось исследованиями, показавшими невосприимчивость к заражению вирусом оспы обезьян среди лиц, прошедшие полный курс иммунизации против натуральной оспы. Видимо, именно с прекращением вакцинации в Мире против натуральной оспы в 1980-х годах участились случаи заболеваний оспой обезьян и именно данная ситуация на сегодняшний день рассматривается как основной фактор риска возникновения и распространения в человеческой популяции.

Вирус оспы обезьян относится к ДНК-вирусам, семейству Poxviridae, подсемейству chordopoxvirinae, роду orthopoxvirus и виду вирус оспы обезьян. Имеет относительно большие размеры (200-250 нанометров). Содержит в свой геном все необходимые белки репликации, транскрипции, сборки и выхода.

Оспа обезьян – это зоонозное заболевание, эндемичное для Центральной и Западной Африки, наиболее распространенное в Демократической Республике Конго. Иентифицированы две разновидности вируса – вирус бассейна Конго (Центральная Африка) и западноафриканский вирус, причем вирус бассейна Конго является более патогенным для человека и обладает способностью передаваться от человека к человеку в популяции. Наиболее эпидемиологически значимые случаи оспы обезьян в человеческой популяции за последние 20 лет за пределами Африканского континента, зарегистрированы в США в 2003 (53 случая, источник – луговые собаки, привезенные из Ганы), в Израиле в 2018 (один случай, мужчина приехал из Нигерии), в Сингапуре в 2019 (один случай, мужчина приехал из Нигерии), в Великобритании в 2021 (семья вернулась из Нигерии, три члена заразились вирусом оспы обезьян) и США (Техас) в 2021 (один случай, мужчина, вернулся из Нигерии).

Особенно следует подчеркнуть, что частота заболеваний существенно увеличилась после прекращения плановой вакцинации против оспы. Помимо этого, факторами риска, предрасполагающими к заболеванию оспой обезьян, являются проживание в густых лесах и сельских районах центральной и Западной Африки, обработка и приготовление мяса диких животных, уход за человеком, инфицированным вирусом оспы обезьян, и отсутствие вакцинации против натуральной оспы.

Передача инфекции может происходить при контакте с жидкостями организма, пораженными участками кожи или воздушно-капельным путем. После попадания в организм любым путем (из ротоглотки, носоглотки или внутрикожно) вирус размножается в месте инфицирования, а затем распространяется на местные лимфатические узлы. Инкубационный период, как правило, составляет 7-14 дней, однако может достигать 21 дня. Начальные симптомы вклю-

чают лихорадку, головную боль, миалгию, усталость и лимфаденопатию, что является ключевым отличительным признаком оспы обезьян от оспы. Через 1-2 дня во рту развиваются поражения слизистой оболочки, за которыми следуют поражения кожи лица и конечностей (включая ладони и подошвы). Пациенты не считаются заразными после того, как отпадут все корочки.

В плане адекватной и объективной диагностики заболевания приоритет отдается лабораторным доказательствам, к числу которых следует отнести выделение вируса в чистом виде, ПЦР, электронная микроскопия клинических образцов, иммуногистохимическое окрашивание на ортопоксвирусные антигены, исследования сыворотки на наличие антиортопоксвирусные IgM и IgG.

В настоящее время не существует конкретных клинически доказанных методов лечения оспы обезьян. Лечение носит патогенетический и симптоматический характер. В рамках доклинических исследований показана эффективность в отношении ортопоксвирусов цидофофира и его производных (бринцидофовир), рибавирина, триазавирин и его производных (триазид), индукторов эндогенного интерферона (камедон, циклоферон, неовир), противооспенного иммуноглобулина, ингибиторов внутриклеточного высвобождения вируса (тековиримат) в меньшей степени препаратов с иммунотропным эффектом.

Основным профилактическим мероприятием в современных условиях представляется возобновление специфической иммунопрофилактики натуральной оспы (возобновление первичного оспопрививания ранее не привитых против натуральной оспы, возобновление с периодичностью один раз в 10 лет ревакцинации ранее привитых против натуральной оспы) с использованием применительно к нашей стране высокоэффективных иммунобиологических лекарственных препаратов (вакцина оспенная инактивированная «Оспавир», вакцина оспенная живая сухая для накожного применения, вакцина оспенная эмбриональная живая – ТЭОвак).

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ: РОЛЬ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Таубэ А.А.
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ,
Москва

Введение. Антибактериальные лекарственные прапараты (ЛП) отличаются широким спектром побочных явлений. Контроль за проявлениями нежелательных реакций (НР) при антибиотикотерапии является важной

задачей для лечащего врача. При комбинированной терапии и наличии сопутствующих заболеваний возникает риск непредвиденных межлекарственных взаимодействий (МЛВ). МЛВ способны серьезно повлиять на профиль безопасности лекарственного препарата. Основной источник информации о потенциальных МЛВ для врачей и пациентов раздел инструкции по медицинскому применению (ИМП) «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия». Сбор достоверной и актуальной информации для данного раздела является одной из целей деятельности по фармаконадзору. Сигналы о НР попадают в национальные центры фармаконадзора, далее информация попадает в международные базы данных. Крупнейшей базой данных о НР является глобальная база данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Vigibase.

Цель исследования. Оценка полноты и своевременности предоставления информации о межлекарственных взаимодействиях в инструкциях по медицинскому применению.

Материалы и методы. Объектами исследования были выбраны антибактериальные ЛП: группы пенициллинов (амоксициллин и ампициллин), из группы макролидов – азитромицин, из группы фторхинолонов – левофлоксацин. ИМП были получены на официальном сайте grls.rosminzdrav.ru. Сведения о МЛВ, валидированных экспертми ВОЗ за весь период обращения каждого ЛП, были получены авторизованным доступом в глобальную базу данных ВОЗ VigiBase, модуль VigiLize.

В исследования применялись теоретические и экспериментальыне методы моделирования и сравнения.

Результаты и обсуждение. Сравнение информации о МЛВ в базе данных ВОЗ и действующей ИМП на МНН амоксицилин показало, что совпадает информация о МЛВ с МНН из 7 фармако-терапевтических групп: кларитромици, варфарин, фуросемид, ацетилисалициловая кислота, амлодипин, метотрексат, аллопуринол. Анализ показал, что в ИМП не указана информация о валидированных МЛВ с МНН: парацетамол, ципрофлоксацин, омепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепразол, бисопролол, метопролол, преднизолон, лефлуномид, лизиноприл, метронидазол, симвастатин.

Согласно информации из VigiBase МЛВ с МНН Ампициллин обнаружены с МНН 17 фармакотерапевтических групп: аминогликозиды, антиаритмические, диуретики, НПВС, сердечные гликозиды, анальгетики, бета-адреномиметики, пенициллиновые антибиотики, макролиды, противосудорожные ЛА, циклопиррол, ингибиторы протонового насоса, антидепрессанты, полиеновый макроциклический антибиотик (амфотерицин б), гипогликемические (бигуаниды), рифампицин, противогрибковые. Совпадают сведения в международной базе по фармаконадзору DDI и в ИМП на потенциальные

взаимодействия с 5 фармако-терапевтическими группами: макролидами, нестероидными противовоспалительными средствами, аминогликозидами, диуретиками, рифампицином.

База данных VigiBase содержит информацию о подтвержденных МЛВ МНН азитромицин с МНН 40 фармакотерапевтическими группами с разной частотой репоритрования. В тоже время в ИМП в разделе «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий» представлена информация в МЛВ в ЛП из 10 фармакотерапевтических групп: антидепрессанты, статины, антибиотики группы фторхинолонов, антигистаминные ЛП, сердечные гликозиды, антиксиолитики непрямого действия, иммунодепрессанты, антиаритмические ЛП, нейролептики, антиксиолитики. Необходимо подчеркуть, что индивидульные сообщения о НР, поступают в VigiBase по МНН, в ИМП могут содержаться сведения в МЛВ как отдельных МНН, так и фармакотерапевтических групп в целом. Также при изучении профиля безопасности МНН азитромицин выяснилось, что в ИМП и базе данных VigiBase могут находиться сведения о МЛВ с разными МНН из одной фармакотерпавестической группы. Например, в ИМП на азитиромицин указана информация о потенциальном МЛВ с МНН циклоспорин, в VigiBase – такролимус и микофеноловая кислота; в ИМП – «с осторожностью принимать с фторхинолонами», в VigiBase зафиксированы МЛВ с ципрофлоксацин, левофлоксацин (оба фторхинолоны). Кроме того, ИМП содержит информацию о неблагоприятном взаимодействии с антиаритмическими лекарственными препаратами, в частности, класса Ia (хинидин, прокаинамид) и III (дофетилид, амиодарон, соталол), в VigiBase напротив репортировалось МЛВ только с МНН амиодарон. Возможно, это связано с тем, что информация в ИМП способствует предотвращению назначений комбинаций ЛП с известным неблагоприятным эффектом.

На МНН левофлоксацин репортированы в VigiBase МЛВ с 16 фармакотерапевтическими группами. Из них МНН только из 6 фармакотерапевтических групп совпадают в разделе «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий».

Заключение. Информация в ИМП (листке-вкладыше) информирует врачей и пациентов о возможных неблагоприятных последствиях применения ЛП и способствует предотвращению назначения опасных комбинаций ЛП. Современный уровень знаний о профиле безопасности антибактериальных препаратов разных групп, выявленный в результате деятельности по фармаконадзору не отражается полностью в ИМП. Выявлены различия в формулировках МЛВ в глобальной базе данных VigiBase и ИМП. Деятельность по постоянному мониторингу НР и неэффективности ЛП является важной для назначения наиболее рациональной терапии.

СОСТАВ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА, КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Усс М.А.[1], Стома И.О.[2], Губанова Т.Н.[1], Ковалев А.А.[2]
[1]Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
г. Минск, Республика Беларусь,
[2]Учреждение образование
Гомельский государственный медицинский университет,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель. Проанализировать влияние состава микробиома кишечника на частоту развития фебрильной нейтропении у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови.

Материалы и методы. Была сформирована группа из 65 пациентов, кандидатов на высокодозную терапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), из них 53.8% (n=35) мужчины, и 46.2% (n=30), женщины. Возраст пациентов от 18 до 57, средний возраст исследуемой группы составил 38 лет, медиана 36 лет. Аллогенная трансплантация была выполнена 32 (49.2%) пациентам, аутологичная 33 (50.8%). Осуществлена коллекция образцов стула у пациентов, целевыми временными отрезками для коллекции материала были: до трансплантации, до восстановления кроветворения, после восстановления кроветворения. Было собрано 120 образцов стула, после экстракции и очищения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в каждом из биологических образцов, выполняли ПЦР амплификацию V3-V4 региона гена 16SS рРНК. После формирования 16S метагеномной библиотеки выполнялось секвенирование подготовленных образцов.

Результаты. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 30 (46%) пациентов. При анализе состава микробиома кишечника было выявлено, что у пациентов, в первом образце которых, относительная плотность типа Firmicutes была менее 35% (p=0.0019), а класса Clostridia менее 25% (p=0.0035), частота развития фебрильной нейтропении было достоверно меньше, данная закономерность в большей степени регистрировалась за счет снижения рода Eubacterium (p<0.001). В то же время более высокая относительная плотность Proteobacteria в том же образце, была ассоциирована с ростом частоты развития данного осложнения после высокодозной химиотерапии и трансплантации ГСК (p=0.09). Предикторный эффект доминирования протеобактерий реали-

зовался за счет бактерий порядка Enterobacteriaceae: родов Klebsiela (p=0.032), Enterobacter (p=0.014), а также типа Gammaproteobacteria: рода Acinetobacter (p=0.026). В образцах стула, собранных после трансплантации, статистически значимым на частоту диагностики фебрильной нейтропении было влияние сниженной относительной плотности класса Clostridia (p=0.052) и значительно нарастание плотности типа Fusobacteria (p<0.001).

Выводы. Состав микробиома кишечника статистически значимо влияет на частоту развития фебрильной нейтропении у пациентов после трансплантации ГСК. При мониторинге состава микробиома следует оценивать образцы как до, так и после выполнения ТГСК. В Определение состава микробиома кишечника до и после трансплантации у данной категории пациентов может способствовать выделению групп риска пациентов по развитию бактериальных осложнений.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В, СОЧЕТАНЫМ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

Хабарова А.В., Соцкая Я.А., Якимович С.Е.
Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет
имени Святителя Луки»,
г. Луганск

Цель работы. Изучение влияния низкомолекулярного синтетического индуктора эндогенного инферферона, как дополнение к специфической противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В, на показатели клеточного звена иммунитета у больных с сочетанным дисбактериозом кишечника.

Материалы и методы. Нами было обследовано 42 пациента с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) от 28 до 55 лет (26 мужчин и 16 женщин). Все больные были распределены на две рандомизированные группы (основную и сопоставления) с учетом длительности ХВГВ и наличия дисбиоза кишечника II-III степени. Пациенты обеих групп получали стандартизированное лечение ХВГВ. Все больные более 6 месяцев получали этиотропную терапию в виде аналогов нуклеотида – элгравир 0,5 мг/сут. Помимо этого, пациенты основной группы получали низкомолекулярный индуктор интерферона – тилорон по 125 мг 1 раз в неделю длительно (до полугода). При определении иммунологических показателей, которые характеризовали состояние

клеточного звена иммунитета, анализировали содержание в периферической крови популяций Т– (CD3+) - лимфоцитов, В–лимфоцитов (CD22+), субпопуляций Т - хелперов/индукторов (CD4+) и Т - супрессоров/киллеров (CD8+), которые изучали методом лазерной проточной цитофлюориметрии с применением моноклональных антител (МКАТ). Вычисляли иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, который трактовали как соотношение лимфоцитов с хелперной и супресорной активностью (Th/Ts).

Результаты и обсуждение. До начала проведения лечения у всех больных ХВГВ в сочетании с дисбиозом кишечника выявлены нарушения иммунологического гомеостаза в виде Т-лимфопении, изменения субпопуляционного состава в виде выраженного снижения количества циркулирующих Т-хелперов/индукторов (CD4+), тогда как количество CD8+-клеток уменьшалось незначительно, вследствие данного дисбаланса отмечалось снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. При повторном иммунологическом обследовании спустя 6 месяцев от начала лечения установлено определенное положительное влияние на изученные иммунологические показатели, тем не менее в группе сопоставления полной нормализации не отмечалось. Напротив, в основной группе больных, которые дополнительно получали тилорон, отмечена практически полная нормализация изученных иммунологических показателей. У пациентов группы сопоставления, которые получали только общепринятую терапию, в большинстве случаев сохранились Т-лимфопения, дефицит CD4+-лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8.

Выводы. Применение только общепринятого лечения ХВГВ, сочетанным с дисбиозом кишечника, не обеспечивает восстановление иммунологических показателей у пациентов. Поэтому включение иммуноактивного препарата тилорона в комплекс лечения данного контингента больных является патогенетически обоснованным и перспективным направлением иммуноактивной терапии.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Хайруллина А.Х.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт,
г. Ташкент, Узбекистан

Введение. При активации Герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей, помимо общего усиления репликации ВИЧ, происходит с повышенным выделением вирионов ВИЧ в местах герпетических кожных высы-

паний, которые не всегда имеют характерный для герпеса вид. Наиболее важно то, что при этом могут образовываться частицы смешанного фенотипа - вирионы ВИЧ, «одетые» в оболочку герпеса. Такие «закамуфлированные» частицы в отличие от обычных вирионов ВИЧ способны инфицировать различные типы клеток, включая эпителиальные клетки и фибробласты, давая при этом продуктивную ВИЧ-инфекцию, то есть становится возможным заражение ВИЧ через контакты с кожей и слизистой оболочкой.

Цель исследования. Изучение клинико-иммунологических особенностей течения герпесвирусных инфекций у детей при ВИЧ инфекции.

Материалы и методы. Данное исследование проводилось на базе специализированной клиники инфекционных заболеваний при Республиканском центре по борьбе со СПИДом, в городе Ташкенте. Все госпитализированные дети в первые дни после госпитализации были обследованы на герпесвирусные инфекции, методом ИФА. Методом проточной цитофлюорометрии (Ortumspectrum) с использованием моноклональных антител против CD определяли содержание различных групп лимфоцитов.

Результаты. Анализ распределения частоты нозологических форм герпесвирусных инфекций с клинико-лабораторной манифестацией у детей с ВИЧ-инфекцией показал, что наиболее часто данные заболевания обострялись в клинически выраженных стадиях ВИЧ-инфекции при уровне CD4+-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл. Наиболее часто встречались обострения инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-го типа (88,5%), и опоясывающий герпес (86,5%). По результатам данных полимеразной цепной реакции у 96% больных с вирусом простого герпеса в различных средах обнаружены другие вирусы этой группы. В половине случаев выявлялась микст-инфекция – вирус простого герпеса и ВЭБ. ВЭБ в 61,5% случаев, в основном выявляли в эпителиальных клетках ротоглотки, реже – в слюне и лимфоцитах периферической крови. Следует отметить, что у 9,1% больных ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов была обнаружена в нескольких пробах, в частности при аногенитальных высыпаниях ее выявляли в эпителиальных клетках ротоглотки и лимфоцитах периферической крови.

Выводы. Изменения в системе иммунитета нарастали по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции за счет присоединения или активации оппортунистических заболеваний. Тяжелые формы герпесвирусных инфекций наблюдались у ВИЧ инфицированных детей с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 200 в 1 мкл крови, причем в 25% случаев патологический процесс приобретал генерализованный характер. Более чем у половины детей с ВИЧ-инфекцией при низком уровне CD4+-лимфоцитов наблюдалось сочетание простого герпеса с другими оппортунистическими инфекциями (туберкулез, грибковые инфекции и др.).

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Хайруллина А.Х., Таджиев М.М.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт,
Кафедра Инфекционных болезней,
детских инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии,
г. Ташкент, Узбекистан

Актуальность. При вирусных гепатитах, в т.ч. и при ХГС, развивается универсальный механизм гибели гепатоцитов через усиленную выработку активных форм кислорода, обуславливающую чрезмерную липопероксидацию мембранных структур [Н.К.Зенков и др., 2001; С.И.Глушков, 2006; О.А.Арипов, 2010]. Первую линию защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают ферменты – супероксидмутаза (СОД) и каталаза [А.Ленинджер,1999; Ю.А.Владимиров, 2000]. Важным моментом эффективности АОЗ является сбалансированность СОД, каталазы и ГП. Подавление активности одного из ферментов АОЗ может привести к избыточному накоплению активных форм кислорода и повреждению мембран. Дисбаланс в активности систем ПОЛ и АОЗ является основой начала клеточной деструкции [С.И.Глушков, 2006; О.А.Арипов, 2010].

Цель исследования. Изучение состояния прокосидантной – ПОЛ и антиоксидантной системы при ХГС.

Материалы и методы. Обследовано 27 больных ХГС от 20 до 50 лет и 10 практически здоровых людей с отсутствием маркеров гепатитов. Клинический диагноз выставлялся на основании анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования и наличия у больного анти-HCV и РНК-HCV [приказ МЗ РУз №5 от 5 января 2018 г.]. Состояние прооксидантной системы изучали по содержанию как первичного продукта ПОЛ – диеновые кетоны и конъюгаты (ДК) [Гаврилова В.Б. и соавт., 1984], так и вторичного – малоновый диальдегид (МДА) [Л.И.Андреевой и соавт., 1988]. Состояние антиоксидантной защиты определяли по показателям активности СОД, каталазы. Активность СОД определяли по методу Мхитрян В.Г.с соавт. (1978), активность каталазы – по методу Коралика М.А. и соавт. (1988).

Результаты исследования. Анализ полученных результатов показал, что у обследованных больных активизируется прооксидантная система. Так отмечаются достоверно высокие по отношению к контролю показатели как первичных продуктов ПОЛ – диеновых кетонов и диеновых конъюгатов, так и вторичного – МДА.

Изменения составляющих системы АОЗ в отличие от прооксидантной системы имеют разнонаправленый характер. Так, если активность каталазы повышалась более чем в 2 раза, то активность СОД достоверно не отличалась от контрольных показателей (57,3±5,89, 22,79±0,84 мкат/л и 36,12±0,73, 35,89±3,07 мкг/мл).

Согласно данным Э.А. Белобородовой с соавт., (2005) повышение активности МДА и содержания ДК взаимосвязаны с морфологической активностью хронического гепатита.

Достоверное увеличение по отношению к контролю уровня активности каталазы не сопровождается активацией СОД, что можно рассматривать как состояние дисбаланса в системе АОЗ. В здоровом организме активность каталазы и СОД коррелируют между собой, так как СОД и каталаза действуют как звенья одной системы утилизации кислорода, размещенные в разных участках клетки [А.Ленинджер,1999; Ю.А.Владимиров, 2000].

Таким образом, у больных ХГС отмечается повышение уровней продуктов ПОЛ – диеновых кетонов, диеновых конъюгатов и МДА и разнонаправленность изменений составляющих АОЗ – каталазы, СОД.

ОЦЕНКА ТОКСИКО-ГИПОТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С КОЛИ-ИНФЕКЦИЕЙ

Халилова З.Т., Бурибаева Б.И., Касимов И.А.
Ташкентский педиатрический медицинский институт,
г. Ташкент, Узбекистан

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают оставаться наиболее частыми заболеваниями детского возраста после ОРВИ, являются актуальными для педиатрии не только как заболевания, приводящие развитию тяжелого состояния у детей, но и как болезни, влияющие на дальнейшее развитие ребенка. Известно, что ОКИ у детей раннего возраста часто протекаете виде тяжелых форм с частым развитием осложнений и остаточных явлений. Ухудшающее течение и снижающее эффективность проводимого лечения в упомянутом контингенте детей является развитие токсико-гипотрофического состояния. Это состояние не совсем целесообразно относить к острым токсикозам, т.к. оно чаще возникает при затяжном течении заболевания. Однако развитие данного состояния значительно утяжеляет прогноз при острых кишечных инфекциях, в том числе коли-инфекции. В основе патогенеза его развития лежит острая белково-энергетическая недостаточ-

ность. При развитии токсико-дистрофических нарушений больные не только получают недостаточное количество питания, но также плохо его переваривают, не полностью адсорбируют и усваивают, что быстро приводит к выраженной гипотрофии.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось охарактеризовать токсико-гипотрофические нарушения, развившиеся при эшерихиозной инфекции у детей.

Материалы и методы. Были обследованы 28 больных раннего возраста с эшерихиозом, у которых наблюдалось развитие токсико-гипотрофические нарушения, которые характеризовались повторными эпизодами диареи, при которых антибактериальные препараты были неэффективными, снижением масса тела и периодическими субфебрильными повышениями температуры тела больных детей.

Результаты и обсуждение. При анализе полученных данных было установлено, что наиболее способствующим моментом к развитию токсико-дистрофических состояний являлась степень нарушения питания у детей до развития коли-инфекции. Так, при изучении исходного состояния питания у детей показало, что у пациентов с токсико-дистрофией имелось место нарушения питания I, II и III-ст., у 2 (7,2%),10 (35,7%) и 16 (57,1%) больных детей соответственно. Также при исследовании реакции детей на пищевые нагрузки выявлено нарушение пищевой толерантности привычной пищи у 67,8% (19) больных детей. Анализом лабораторных показателей обследованных детей обнаружена гипохромная анемия I, II и III - ст., у 6 (21,4%), 19 (67,9%) и 3 (10,7%) больных детей соответственно. Изменения биохимических показателей крови у больных проявились в виде снижения концентрации ионов K^+, Ca^+ и Mg^+. В проведенных копрологических исследованиях у пациентов выявлены лейкоциты и слизь в большом количестве, а также признаки нарушения как полостного, так и пристеночного пищеварения.

Выводы. Таким образом, токсико-гипотрофические нарушения при эшерихиозной инфекции развивается преимущественно у детей с исходным нарушения питания и учащается с углублением степени последнего. Указанное состояние наряду с нарастающей потерей массы тела и субфебрилитетом проявляется снижением толерантности к пище, выраженной гипохромной анемией, гипопротеинемией, гипоминералемией и копрологическими нарушениями. Выявленные нарушения необходимо учитывать при проведении лечения указанных состояний. Терапия у таких больных в первую очередь должна быть направлена на частичную или полную в первые два три дня парентеральное питание 10-20% растворами глюкозы, кристаллических аминокислот и жировых эмульсий с добавлением электролитов, и витаминов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

Шермухамедова Г.Т.[1], Таджиева Н.У.[2]
[1]Городская инфекционная больница №1,
[2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней,
г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучить эпидемиологические и клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей.

Материалы и методы. В проспективном исследовании (случай-контроль) под клиническим наблюдением находились 120 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом «инфекционный мононуклеоз» в городской инфекционной больнице №1 в течение 2019-2022 гг. Гендерных различий среди них не наблюдалось (P>0,05). Большую часть больных составляли 82 (68,3%) ребенка дошкольного возраста (3-7 лет) и обращаемость пациентов наблюдалась преимущественно в холодное время года, но случаи заболевания регистрировались во все месяцы года.

При изучении результатов ИФА у 87 (72,5%) детей от общего числа детей в сыворотке крови были выявлены IgM к ВЭБ, и эти пациенты составили первую-основную группу исследования, вторую группу-контрольную составили дети в количестве 28 (23,3%), у которых выявлены IgM к ЦМВ и только у 5 (4,2%) детей выявлены антитела IgM к ОГВ-6, эти больные составили третью контрольную группу исследования. Проанализированы клинические симптомы заболевания, и так, у больных в основной группе в 1,2 раза чаще наблюдалась фебрильная лихорадка по сравнению с субфебрильной (ОШ=1,3; 95% ДИ=0,3). Характер лихорадки во второй группе больных, была следующей: лихорадка гектического уровня была в 167 раз выше со сравнению с фебрильной (ОШ=166,88; 95% ДИ=20,2-1415,2) и это означает, что инфекционный мононуклеоз ЦМВ-этиологии был статистически значимо ассоциирован с гектической лихорадкой (χ^2=61,644). В третьей группе больных вероятность фебрильной лихорадки была в 6 раз выше, чем субфебрильной (ОШ=5,733; 95% ДИ=0,9-38,5) (по Йейтсу χ^2=1,649), но разница между значениями не была статистически достоверной (P>0,05). При сравнении состояния периферических лимфатических узлов в исследуемых группах было выявлено, что у всех (100,0%) пациентов в первой группе были увеличены подчелюстные,

передние и задние шейные лимфатические узлы, а у 24 (85,7%) пациентов во второй группе были увеличены поднижнечелюстные, передние и задне-шейные лимфатические узлы, и только у 4 больных (14,3%) помимо вышеперечисленных были увеличены и подмышечные лимфатические узлы. У 60,0% больных 3-й группы были увеличены подчелюстные, передние и задние лимфатические узлы, а у 40,0% больных были увеличены только подчелюстные лимфатические узлы. Нами также было оценено состояние гепатобилиарной системы и выяснено, что гепатомегалия наблюдалась у 66 (75,9%) больных первой группы, у 20,7% больных – спленомегалия. Во второй группе больных данные показатели составили 100,0% и 92,9% соответственно. У больных в третьей группе не было признаков гепато- и спленомегалии, но в 80,0% случаев наблюдалась розеолезная сыпь на коже.

Вывод. Анализ показал, что в г. Ташкенте инфекционный мононуклеоз вызывается ВЭБ в 72,5% случаев, ЦМВ в 23,3% и ОГВ-6 в 4,2% случаев. Регистрация заболевания наблюдается в течение всего года и резко возрастает в зимние месяцы. Чаще болеют дети дошкольного возраста и клинические признаки заболевания зависят от этиологического фактора.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Яременко М.В., Жданов К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Потехин И.В., Шишкин М.К., Крумгольц В.Ф., Передельский Е.В., Плотников К.П.
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Цель. оценить распространенность коморбидности среди пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Материалы и методы. Проанализирована выборка пациентов с ХГС (n=239) за 2014-2016 гг. Возраст пациентов колебался от 22 до 70 лет и в среднем составил 40,9±0,61 года. Возможные факторы передачи HCV-инфекции были установлены у 115 больных (n=239 – 48%). Среди возможных факторов инфицирования преимущественно преобладали парантеральные вмешательства 84 (73%), реже нанесение татуировок 19 (16%), операции с гемотрансфузиями – 8 (7%), донорство 3 (3%) и ранения-1 (1%). Генотип ВГС был опре-

делен у 234 больных ХГС Среди генотипов ВГС преобладал 1b (134 пациента – 57%) и 3а (86 пациентов – 37%), реже выявлялся 2 (14 пациента – 6%). Повышение уровня активности АлАТ наблюдалось у большинства лиц (165 чел. – 69%) и в среднем составило 116,3±10,3 U/L (от 52,0 U/L до 329,6 U/L). Всего больных с тяжелым фиброзом печени (F3) было 22 и компенсированным циррозом печени (ЦП) (F4) – 32.

Исходные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica» версия 10.0 для Windows. Применялись методы непараметрической статистики: сравнение частот в таблице сопряженности 2х2 в двух не связанных выборках с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов с ХГС (87%; n=209) выявлялись различные коморбидные заболевания, причем два и более заболевания встречались у 69%. Из них у больных до 40 лет значимо чаще (на 9%) по критерию хи – квадрат с поправкой Йетса встречались от двух до трех заболеваний (n=51; 31%) в сравнении с пациентами старше 40 лет (n=21; 13%) (χ^2=5,7; p = 0,02). У пациентов старше 40 лет значимо чаще (на 14%) по критерию хи – квадрат с поправкой Йетса наблюдали более трех заболеваний (n=63; 38%) в сравнении с пациентами до 40 лет (n=29; 18%) (χ^2=43,3; p=0,0001).

В ходе исследования были установлены коморбидные заболевания, которые могли повлиять на течение ХГС и являлись предикторами метаболического синдрома. Так, чаще встречалось избыточное питание (110 чел – 46%, ИМТ 25 – 29,9 кг/м^2), нормальное питание (ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2) определялось у 72 больных (30%), и у четверти пациентов ХГС –ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2 n=57; 24%). При этом абдоминальное ожирение (окружность живота более 94 см) определялось у 113 (74%) больных из 153. Абдоминальное ожирение одинаково выявлялось у больных ХГС с ИМТ>30 (57 чел – 50%) и пациентов с ХГС и избыточной массой тела (55 чел. – 49%). Реже абдоминальное ожирение встречалось среди больных с нормальной массой тела (1чел. – 1%). Также наиболее часто у больных ХГС отмечалось поражение гастродуоденальной зоны: хронический гастродуоденит у 110 больных (46%), хронический холецистит у 32 больных (13%), хронический панкреатит у 32 больных (13%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у 22 больных (9%). Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) встречались: гипертоническая болезнь у 50 больных (21%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 33 больных (14%). Сахарный диабет (СД) был диагностирован у 14 пациентов (6%). У пациентов на поздних стадиях фиброза печени (F3-F4) диагностировалось сочетание поражений верхнего этажа желудочно-кишечного тракта с абдоминальным ожирением и другими сопутствующими заболеваниями.

Наши данные подтверждали широкое распространение коморбидности, причем у благополучно социально адаптированной группы пациентов с ХГС.

Выводы. Коморбидность среди пациентов с ХГС имеет широкое распространение, что необходимо учитывать при проведении комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абдулазизов И.Г. 32
Абдуллаев М.А. 4
Акматова Ж.К. 237
Аланго Д.С. 37
Александрова Т.В. 220
Алиев А.К. 29
Альмяшева Р.З. 221
Аникина К.А. 222
Антонова М.В. 267, 268
Антонова Т.В. 270
Ануфриева Е.В. 224
Артемьева В.С. 222
Архипина С.А. 10
Арюков А.Р. 15, 170, 213, 265
Асновская А.Г. 225
Асыбалиева Н.А. 237
Ахтарова Л.Р. 251

Б

Бабаченко И.В. 241
Балде Т.А.Л. 263
Безкаравайный С.Э. 23
Бекболотов А.А. 237
Беляева В.В. 243
Бойко Э.В. 153
Боронина Л.Г. 225
Бумбали С. 263
Бурганова А.Н. 251
Бурибаева Б.И. 283
Бурлаков В.С. 249
Бурякова Л.В. 121
Быков И.П. 227

В

Валутите Д.Э. 263
Васнева Ж.П. 23
Веселова О.М. 121
Вялых И.В. 227

Г

Габдрахманов И.А. 29, 141
Гаврилюк Т.В. 32
Гашникова Н.М. 237
Гелясова Н.Ю. 259
Гладышева А.В. 237
Голиусова М.Д. 243
Гордиенко В.В. 37, 52, 63, 72, 141, 240
Губанова Т.Н. 278
Гудков Р.В. 15, 170, 229, 265
Гумилевский Б.Ю. 113, 234
Гурская А.Р. 37

Д

Давыденко В.С. 263
Дегтярева С.Ю. 236
Демидова О.А. 220
Джабраилова М.Э. 187
Диатроптова М.А. 205
Донсков В.В. 230

Е

Егорова С.А. 178
Ершова И.Б. 232, 233

Ж

Жданов К.В. 42, 72, 103, 254, 286
Журавлева М.В. 220
Журкович И.К. 121

З

Зайцева Н.Н. 135
Захаренко С.М. 29
Захаркив Ю.Ф. 32
Земсков М.Е. 29, 103, 211
Зуева Е.Б. 261, 263

И

Иванов А.М. 37
Иванов К.С. 52, 103, 141, 239
Иванов Ф.В. 234
Канестри В.Г. 236
Капацина В.А. 229
Капацына В.А. 15, 170, 213
Карнаева Н.С. 187
Карташов М.Ю. 237
Карякин С.С. 29, 141, 161
Касимов И.А. 283
Касьяненко К.В. 37, 52, 72, 239, 240, 253, 254
Кашуба Э.А. 267, 268
Ковалев А.А. 278
Коваленко А.Н. 15, 130, 170, 213, 229
Козлов К.В. 37, 42, 72, 103, 211, 239, 240, 253, 254, 286
Козлов С.С. 32
Козырев Е.А. 241
Козырина Н.В. 243, 244, 246
Кольбина Е.Н. 37
Коннов Д.С. 236
Котив Б.Н. 234
Кравченко А.В. 243, 244, 246
Кравченко Е.Н. 247
Краснова Л.И. 249, 257
Криволуцкая Т.А. 250
Кривошеина Е.И. 237
Крумгольц В.Ф. 42, 161, 239, 286
Крылова Т.Г. 121
Крюков Е.В. 37
Куватова Н.Д. 251
Куватов С.С. 251
Кузоватова Е.Е. 135
Куимова У.А. 243
Куклина Л.В. 247
Кулабухова Е.В. 243
Курочкин О.А. 10
Куртуков М.В. 63

Л

Лавренчук Д.В. 37, 52, 72
Ладная Н.Н. 244, 246
Лазаренко Д.Ю. 121
Ласкин А.В. 32, 229
Лейко Д.В. 230
Лиознов Д.А. 270
Лохматова И.А. 233

Лукашевич М.Г. 80
Львов Н.И. 87, 141, 239
Любимцева О.А. 267, 268
Ляшенко Ю.И. 95, 103, 141, 239

М

Мадай Д.Ю. 230
Майорова Т.Г. 251
Малышкина Г.В. 227
Мальцев О.В. 52, 87, 103, 141, 239, 240, 253, 254, 286
Марухов А.В. 121
Матвеева М.А. 222
Мельник Т.М. 256
Миклуш П.И. 87, 103, 141
Михайлов Н.В. 269
Мищенко В.А. 227
Мокроусов В.Н. 32
Молчанов О.В. 153
Москалев А.В. 113
Моторов У.Т. 237
Мочалова В.А. 232
Мурзина Е.В. 121
Мусатова Л.А. 257
Мухтаров Р.М. 42

Н

Набиев Т.А. 4
Наливкина Н.А. 130
Нарматова Е.Б. 237
Недашковский А.В. 259
Никонова Е.М. 260
Нуралова И.В. 153

О

Огошкова Н.В. 267, 268
Орлов А.В. 241
Орлова Е.Д. 241
Орлова Е.С. 196
Останкова Ю.В. 224, 261, 263
Островидова Е.В. 121

П

Павелкина В.Ф. 221
Парфенова О.В. 135
Патлусова В.В. 227
Патлусов Е.П. 211
Пекшева О.Ю. 135
Передельский Е.В. 29, 37, 52, 103, 141, 239, 240, 253, 286
Перфильева М.Ю. 145
Петренко О.В. 233
Плотников К.П. 29, 63, 103, 130, 286
Позняк А.Л. 153
Покровский В.В. 244, 246
Пособнова О.А. 257
Потехин И.В. 37, 42, 52, 63, 103, 130, 213, 239, 240, 253, 286
Прокопенко С.М. 37

Р

Ракин А.И. 229
Речкалова А.И. 253
Рикун О.В. 153

Роговцова А.Г. 232
Романенко В.А. 15, 170, 265
Рычкова О.А. 267, 268

С

Саламех К.А. 272
Саматова Е.В. 225
Самойлова А.А. 269
Саулевич А.В. 32
Светлов Д.Д. 269
Свирин К.А. 237
Семенов А.В. 263
Семенова Д.А. 261
Сергеев А.Г. 227
Серикова Е.Н. 263
Сечин А.А. 196
Сидорчук С.Н. 153, 161
Симаков И.М. 10
Ситкина Е.Л. 270
Соколова Е.В. 244, 246
Соловьев А.И. 15, 170, 213, 229
Софронов Г.А. 121
Соцкая Я.А. 145, 272, 279
Стадник А.Д. 260
Степанов А.В. 273
Стома И.О. 278
Сужаева Л.В. 178
Сукачев В.С. 32, 42, 286
Суразакова Т.Н. 80

Т

Таджиева Н.У. 285
Таджиев М.М. 282
Таубэ А.А. 220, 275
Турицин В.С. 32
Турянский А.С. 260
Тюрин Р.В. 230
Тян Н.С. 241

У

Улуханова Л.У. 187
Улюкин И.М. 196
Усков А.Н. 229
Усс М.А. 278

Ф

Фадеева Н.Л. 227
Федорчук А.О. 267, 268
Феклюнин А.А. 29
Филимошина Е.С. 222
Филиппов Я.С. 213

Х

Хабарова А.В. 279
Хайруллина А.Х. 280, 282
Хайрутдинова Р.А. 130
Халилова З.Т. 283
Ханипова Л.В. 267, 268
Хомякова Т.И. 205
Хомяков Ю.Н. 205

Ц

Цепков А.А. 121

Ч

Чекрыжова Д.Г. 244, 246
Черепанова Е.В. 230
Чернов В.С. 211
Чехова Ю.С. 267, 268
Чирский В.С. 130
Чокморова У.З. 237
Чуб Е.В. 237

Ш

Шабалина А.Ю. 213
Шаповалова И.А. 272
Шарабханов В.В. 37, 52, 87, 103, 240
Шарипова Е.В. 241
Шатохина Я.П. 260
Шахгильдян В.И. 244, 246
Шахманов Д.М. 141
Шведов А.К. 42, 72
Шермухамедова Г.Т. 285
Шишкин М.К. 42, 52, 103, 130, 240, 286

Щ

Щемелев А.Н. 263
Щербук А.Ю. 230
Щербук Ю.А. 230

Э

Эсауленко Е.В. 263

Ю

Юрин О.Г. 244, 246
Юркаев И.М. 29, 141
Юсупова Ю.С. 249

Я

Якимович С.Е. 279
Яременко М.В. 29, 37, 42, 141, 253, 286

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
Абдуллаев М.А., Набиев Т.А. 4

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ
СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГОКОККОВОЙ
И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
У РЕБЕНКА В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
Архипина С.А., Симаков И.М., Курочкин О.А. 10

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
МЕФЛОХИН-РЕЗИСТЕНТНТНТНОСТИ
PLASMODIUM FALCIPARUM
Арюков А.Р., Капацына В.А., Гудков Р.В., Романенко В.А.,
Коваленко А.Н., Соловьев А.И. 15

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО
ИММУНИТЕТА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ
Васнева Ж.П., Безкаравайный С.Э. 23

ТРОМБОЗ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ
НА ФОНЕ COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Габдрахманов И.А., Передельский Е.В., Алиев А.К., Юркаев И.М.,
Феклюнин А.А., Захаренко С.М., Карякин С.С., Яременко М.В.,
Плотников К.П., Земсков М.Е. 29

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ НАХОДКИ
ECHINOCOCCUS GRANULOSUS В ПЕРИОД РАБОТЫ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКОЙ
ЛАБОРАТОРИИ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
С 2008 ПО 2022 ГГ.
Гаврилюк Т.В., Козлов С.С., Захаркив Ю.Ф., Мокроусов В.Н.,
Саулевич А.В., Ласкин А.В., Сукачев В.С.,
Абдулазизов И.Г., Турицин В.С. 32

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕСС ТЕСТ-СИСТЕМ, ОСНОВАННЫХ НА ВЫЯВЛЕНИИ АНТИГЕНА МЕТОДОМ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА И МЕТОДИКИ ПЦР ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2
Гордиенко В.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Прокопенко С.М., Кольбина Е.Н., Лавренчук Д.В., Передельский Е.В., Шарабханов В.В., Гурская А.Р., Потехин И.В., Яременко М.В., Аланго Д.С., Иванов А.М., Крюков Е.В. 37

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХГС
Жданов К.В., Яременко М.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Шишкин М.К., Крумгольц В.Ф., Потехин И.В., Мухтаров Р.М., Шведов А.К. 42

ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2
Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Гордиенко В.В., Лавренчук Д.В., Потехин И.В., Передельский Е.В., Шарабханов В.В., Шишкин М.К., Иванов К.С. 52

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ У ПАЦИЕНТА С ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Куртуков М.В., Гордиенко В.В., Потехин И.В., Плотников К.П. 63

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ
Лавренчук Д.В., Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В., Гордиенко В.В., Шведов А.К. 72

ОСОБЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С ЛИМФАТИКО-ГИПОПЛАСТИЧЕСКОЙ АНОМАЛИЕЙ КОНСТИТУЦИИ
Лукашевич М.Г., Суразакова Т.Н. 80

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ГРИППА A(H1N1), A(H3N2) И ГРИППА В
Львов Н.И., Мальцев О.В., Шарабханов В.В., Миклуш П.И. 87



КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ОСЛОЖНЕНИЯ
И ИСХОДЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА
С ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ
ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
Ляшенко Ю.И. 95

НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С COVID-19 ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ
АНТИТЕЛ К ИЛ-6 И ЕГО РЕЦЕПТОРАМ
Миклуш П.И., Жданов К.В., Козлов К.В.,
Мальцев О.В., Шарабханов В.В., Передельский Е.В.,
Шишкин М.К., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.,
Плотников К.П., Потехин И.В., Земсков М.Е. 103

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ
СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНОВ НА РАЗВИТИЕ
МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО
ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА
Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю. 113

АНАЛИЗ ПЛАЗМЕННОГО УРОВНЯ ТИГЕЦИКЛИНА
У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ
Мурзина Е.В., Бурякова Л.В., Марухов А.В., Софронов Г.А.,
Журкович И.К., Островидова Е.В., Лазаренко Д.Ю.,
Крылова Т.Г., Веселова О.М., Цепков А.А. 121

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
СОПОСТАВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
Наливкина Н.А., Коваленко А.Н., Чирский В.С.,
Хайрутдинова Р.А., Шишкин М.К., Плотников К.П.,
Потехин И.В. 130

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1
К ИНГИБИТОРАМ ИНТЕГРАЗЫ
В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ
Пекшева О.Ю., Парфенова О.В., Кузоватова Е.Е.,
Зайцева Н.Н. 135

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ И ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИИ НЕУТОЧНЕННОГО ГЕНЕЗА
Передельский Е.В., Мальцев О.В., Габдрахманов И.А., Шахманов Д.М., Яременко М.В., Карякин С.С., Миклуш П.И., Львов Н.И., Юркаев И.М., Гордиенко В.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И. 141

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. 145

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХЛАМИДИЯ-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТРОПАТИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
Позняк А.Л., Бойко Э.В., Сидорчук С.Н., Рикун О.В., Молчанов О.В., Нуралова И.В. 153

ОРГАНИЗАЦИЯ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ КЛЕЩАМИ, У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ: ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ
Сидорчук С.Н., Крумгольц В.Ф., Карякин С.С. 161

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ВЫЯВЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ PLASMODIUM FALCIPARUM
Соловьев А.И., Арюков А.Р., Гудков Р.В., Капацына В.А., Коваленко А.Н., Романенко В.А. 170

РЕЗИСТЕНТНЫЕ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММЫ ESCHERICHIA COLI В МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
Сужаева Л.В., Егорова С.А. 178

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-2019) В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН И МЕРЫ ПО ЕЕ СНИЖЕНИЮ
Улуханова Л.У., Карнаева Н.С., Джабраилова М.Э. 187



ОСОБЕННОСТИ ПОСТ-COVID-19-СИНДРОМА
В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ
Улюкин И.М., Орлова Е.С., Сечин А.А. 196

ПАТОБИОМ КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР РИСКА
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ
РАНЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ
Хомякова Т.И., Хомяков Ю.Н., Диатроптова М.А. 205

ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19,
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВНГ РФ
УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА
Чернов В.С., Патлусов Е.П., Козлов К.В., Земсков М.Е. 211

МАЛЯРИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ
Шабалина А.Ю., Коваленко А.Н., Соловьев А.И., Капацына В.А.,
Потехин И.В., Филиппов Я.С., Арюков А.Р. 213

ТЕЗИСЫ

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПИИ
НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Александрова Т.В., Таубэ А.А., Демидова О.А.,
Журавлева М.В. 220

ВОЗМОЖНОСТИ
ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА
Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф. 221

БОЛЕЗНЬ УИППЛА – РЕДКИЙ СЛУЧАЙ
В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ
Аникина К.А., Артемьева В.С., Филимошина Е.С.,
Матвеева М.А. 222

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ВИЧ
И ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
Ануфриева Е.В., Останкова Ю.В. 224

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БАКТЕРИУРИИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ У ДЕТЕЙ ЕКАТЕРИНБУРГА И СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Асновская А.Г. 225

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И НАПРЯЖЕННОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У МНОГОКРАТНО ПРИВИТЫХ ЛИЦ
Быков И.П., Вялых И.В., Мищенко В.А., Фадеева Н.Л., Патлусова В.В., Малышкина Г.В., Сергеев А.Г. 227

РОЛЬ ДОМЕНОВ ГЛАВНОГО ФАКТОРА ВИРУЛЕНТНОСТИ P. FALCIPARUM В РАЗВИТИИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ
Гудков Р.В., Соловьев А.И., Усков А.Н., Капацына В.А., Коваленко А.Н., Ласкин А.В., Ракин А.И. 229

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ
Донсков В.В., Щербук Ю.А., Мадай Д.Ю., Щербук А.Ю., Черепанова Е.В., Тюрин Р.В., Лейко Д.В. 230

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В ДЕТСКОМ ДОМЕ Г. ЛУГАНСКА
Ершова И.Б., Роговцова А.Г., Мочалова В.А. 232

АНАЛИЗ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО БРОНХИТА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ
Ершова И.Б., Петренко О.В., Лохматова И.А. 233

КОМПЛЕКСНОЕ АНТИМИКРОБНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННОЙ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ
Иванов Ф.В., Гумилевский Б.Ю., Котив Б.Н. 234



ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Канестри В.Г., Коннов Д.С., Дегтярева С.Ю. 236

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СРЕДИ
ИЗОЛЯТОВ ВГС, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КЫРГЫЗСТАНЕ
Карташов М.Ю., Свирин К.А., Чокморова У.З., Бекболотов А.А.,
Нарматова Е.Б., Моторов У.Т., Акматова Ж.К., Асыбалиева Н.А.,
Кривошеина Е.И., Гладышева А.В., Чуб Е.В., Гашникова Н.М. 237

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РАЦИОНАЛЬНОМ
ПОДХОДЕ К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)
Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Потехин И.В.,
Передельский Е.В., Крумгольц В.Ф., Львов Н.И.,
Иванов К.С., Ляшенко Ю.И. 239

ВЫРАЖЕННОСТЬ ЛИХОРАДКИ У ЛИЦ МОЛОДОГО
ВОЗРАСТА С SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Козлов К.В., Касьяненко К.В., Мальцев О.В.,
Потехин И.В., Передельский Е.В., Гордиенко В.В.,
Шарабханов В.В., Шишкин М.К. 240

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ
БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ
Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Орлов А.В., Тян Н.С.,
Орлова Е.Д., Шарипова Е.В. 241

МЕДИЦИНСКИЕ РАБОТНИКИ О ПРОФИЛАКТИКЕ
ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ:
РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ
Козырина Н.В., Беляева В.В., Куимова У.А., Кравченко А.В.,
Кулабухова Е.В., Голиусова М.Д. 243

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ,
НЕ СВЯЗАННЫХ С ВИЧ, У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019-2021 ГГ.
Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Юрин О.Г., Козырина Н.В.,
Чекрыжова Д.Г., Шахгильдян В.И., Соколова Е.В., Покровский В.В. 244

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ,
СВЯЗАННЫЕ С ВИЧ, У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2019-2021 ГГ.
Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Юрин О.Г., Козырина Н.В.,
Чекрыжова Д.Г., Шахгильдян В.И., Соколова Е.В.,
Покровский В.В. 246

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ:
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. 247

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ СРЕДНИХ
ГНОЙНЫХ ОТИТОВ У ДЕТЕЙ
Краснова Л.И., Бурлаков В.С., Юсупова Ю.С. 249

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПОЛИМОРФИЗМА IL-10 (G-1082A) И IL-10 (C-819T)
ПРИ ВЕТРЯНОЙ ОСПЕ
Криволуцкая Т.А. 250

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО
IFN АЛЬФА 2В «ГРИППФЕРОН» В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
Куватова Н.Д., Бурганова А.Н., Ахтарова Л.Р.,
Майорова Т.Г., Куватов С.С. 251

ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ РЕГИСТРАЦИИ
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ
С SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Потехин И.В.,
Передельский Е.В., Яременко М.В., Речкалова А.И. 253

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИАМИЛОВИРА
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ,
ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2
Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Жданов К.В.,
Козлов К.В. 254



АССОЦИИРОВАННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ
ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД
Мельник Т.М. 256

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ
У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ
ЛЕЙКОЗОМ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРОГРАММНОЙ
ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ
Мусатова Л.А., Краснова Л.И., Пособнова О.А. 257

РОЛЬ САНИТАРНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ
В ПОВЫШЕНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ
ВОЕННОСЛУЖАЩИХ К ВАКЦИНАЦИИ
ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
Недашковский А.В., Гелясова Н.Ю. 259

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО
СПЕКТРА АСПИРАТА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА
У ПАЦИЕНТОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА
С ПНЕВМОНИЕЙ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
Никонова Е.М., Шатохина Я.П., Стадник А.Д.,
Турянский А.С. 260

МУТАЦИИ ВАКЦИННОГО ИЗБЕГАНИЯ
ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В У ДОНОРОВ КРОВИ
Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Семенова Д.А. 261

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В
У РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
В ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ
Останкова Ю.В., Бумбали С., Балде Т.А.Л., Эсауленко Е.В.,
Семенов А.В., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н.,
Валутите Д.Э., Давыденко В.С. 263

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЦИТРАТА НАТРИЯ И EDTA
НА РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕНОЛЬНОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ДНК
ДЛЯ ПЦР К ГЕНЕТИЧЕСКИМ
МАРКЕРАМ PLASMODIUM FALCIPARUM
Романенко В.А., Арюков А.Р., Гудков Р.В. 265

COVID-19–АССОЦИИРОВАННАЯ КОАГУЛОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
Рычкова О.А., Кашуба Э.А., Федорчук А.О., Любимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В., Чехова Ю.С., Антонова М.В. 267

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ГРИППА H3N1: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ
Рычкова О.А., Кашуба Э.А., Федорчук А.О., Чехова Ю.С., Любимцева О.А., Ханипова Л.В., Огошкова Н.В., Антонова М.В. 268

РАЗРАБОТКА МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ ШТАММОВ KLEBSIELLA PNEUMONIA
Светлов Д.Д., Самойлова А.А., Михайлов Н.В. 269

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ
Ситкина Е.Л., Антонова Т.В., Лиознов Д.А. 270

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СОСТАВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ
Соцкая Я.А., Саламех К.А., Шаповалова И.А. 272

ОСПА ОБЕЗЬЯН – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
Степанов А.В. 273

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ: РОЛЬ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
Таубэ А.А. 275

СОСТАВ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА, КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
Усс М.А., Стома И.О., Губанова Т.Н., Ковалев А.А. 278



ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ
КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В,
СОЧЕТАНЫМ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА
Хабарова А.В., Соцкая Я.А., Якимович С.Е. 279

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
Хайруллина А.Х. 280

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С
Хайруллина А.Х., Таджиев М.М. 282

ОЦЕНКА ТОКСИКО-ГИПОТРОФИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С КОЛИ-ИНФЕКЦИЕЙ
Халилова З.Т., Бурибаева Б.И., Касимов И.А. 283

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО
МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ
Шермухамедова Г.Т., Таджиева Н.У. 285

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
Яременко М.В., Жданов К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В.,
Сукачев В.С., Потехин И.В., Шишкин М.К., Крумгольц В.Ф.,
Передельский Е.В., Плотников К.П. 286

Научное издание

Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ISBN 978-5-6046956-4-7

Технические редакторы:
Полякова Н.В., Мельникова М.О.
Дизайн, верстка:
Куделина Т.П.

Подписано в печать 17.11.2022
Формат 60х90 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура «Таймс Нью Роман»
Печать офсетная. Тираж 250 экз.