



ВСЕРОССИЙСКАЯ ЕЖЕГОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

МАТЕРИАЛЫ

12-13 декабря 2024

Санкт-Петербург

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

12-13 декабря 2024

Санкт-Петербург
2024

Научное издание

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

Материалы
СПб.: 2024. – 328 с.

Рецензент: Гусев Д.А.

д.м.н., профессор

Главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина,
Заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского
исследовательского центра имени В.А. Алмазова,

Главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Министерства здравоохранения
Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе,

Главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции

Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,

Санкт-Петербург

Подготовлено на основе материалов, присланных авторами.

Редакция не несет ответственности за содержание опубликованной информации.

ISBN 978-5-6051524-4-6

© «Человек и его здоровье», составление, оформление, 2024

© Коллектив авторов, 2024



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ У СПОРТСМЕНОВ-БОРЦОВ

Агрич В.В., Виноградов Ю.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *Здоровье кожи является важным фактором для общего благополучия и спортивных достижений. В борьбе, являющейся контактным видом спорта, кожа борцов подвергается трению и контакту с экипировкой. Частые ссадины и царапины, которые могут возникнуть при столкновениях с соперниками, оборудованием или даже поверхностью ковра, легко контаминируются не только патогенными и условно патогенными бактериями, но и грибами. В этом обзоре рассматриваются грибковые заболевания у спортсменов, предлагаются меры по их профилактике и даются рекомендации по борьбе с ними. В статье подчеркивается необходимость регулярных медицинских осмотров, отказа от совместного использования оборудования и других мер предосторожности.*

Ключевые слова: *грибковые инфекции, спортсмены, дерматология, трихофитии, борьба.*

Цель исследования. Произвести оценку уровня распространенности грибковых заболеваний среди спортсменов, описать современные тенденции в профилактике и лечении данных заболеваний, с целью интеграции этих аспектов в тренировочные программы и медицинское обеспечение спортсменов.

Материалы и методы. Для основного поиска источников использовали библиографическую базу PubMed, ELibrary, Киберленинка, базы данных Scopus и Web of Science, поисковую систему Google Scholar.

Результаты и обсуждение. Кожа – это не просто внешний покров, она играет ключевую роль в здоровье профессиональных спортсменов. Проблемы с кожей могут не только вызывать дискомфорт, но и серьезно влиять на тренировки и результаты соревнований. Среди контактных видов спорта наиболее часто грибковые поражения кожи возникают при занятии борьбой. Борьба, будь то вольная, греко-римская, дзюдо, самбо, грэпплинг, бразильское джиу-джитсу, сумо или кураш, – это контактный вид спорта с высокой интенсивностью, где кожа может быть травмирована в результате контакта с соперником, трения или контакта со спортивной экипировкой. Так же негативным фактором, способным вызвать заболевания кожного покрова является необходимость поддерживать вес в пределах определенного диапазона. Этот процесс требует искусственного



изменения массы тела, что может негативно сказаться на иммунной системе, особенно при соблюдении строгих диет за несколько недель до соревнований. В дисциплинах, требующих физического взаимодействия, кожные инфекции могут стать причиной значительных временных потерь в ходе тренировок и соревнований, оцениваемых вплоть до 20% [1]. Дерматологические проблемы в контактных видах спорта, особенно в борьбе, часто недооцениваются. *Tinea gladiatorum* была и остается одним из самых частых инфекционных заболеваний кожи среди борцов [2]. *Tinea gladiatorum* (TG), также известная как трихофития гладиатора, является наиболее распространенной грибковой инфекцией кожи среди спортсменов контактных видов спорта и занимает второе место по распространенности среди всех кожных инфекций в этой группе после *herpes gladiatorum*. Согласно исследованию, проведенному иранскими учеными [3], наиболее часто идентифицируемым возбудителем, вызывающим TG, был *Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*) (92%), за которым следуют *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) (3,36%) и *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) (1,89%). *T. tonsurans* – это высококонтагиозный антропофильный дерматофитный грибок, распространенный по всему миру. Этот микроорганизм поражает кератиновые ткани и относится к группе нитчатых грибов, дерматофитов (включая семь родов: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Paraphyton*, *Lophophyton*, *Arthroderma* и *Nannizzia*), которые паразитируют на кератине и разрушают его. Передача может происходить различными путями: прямым контактом с инфицированными людьми, животными или почвой, а также косвенно через зараженные предметы.

Еще одним возбудителем является *Microsporum canis*, который встречается в менее чем половине случаев [4]. Поражения, вызванные дерматофитами, обычно различимы клинически и могут быть дифференцированы опытными дерматологами. Однако клиническая картина дерматофитной инфекции может варьировать в зависимости от вида патогена, пораженной области тела и индивидуального иммунного ответа пациента. При появлении таких симптомов, как зуд, покраснение и круглые высыпания, необходима немедленная медицинская помощь, чтобы предотвратить распространение инфекции. Диагностика дерматофитии начинается с тщательного клинического обследования, проводимого врачом. Перед обследованием необходимо собрать подробный анамнез пациента, включая возможные источники инфекции, контакт с инфицированными людьми и животными, увлечения, а также социально-экономическое положение. Характерные морфологические особенности и локализация поражения могут помочь в дифференциальной диагностике. Микроскопическое исследование, которое широко применяется, включает исследование соскобов кожи, волос или ногтей, обработанных раствором КОН (гидроксидом калия). 10-20% раствор КОН размягчает материал, что позволяет наблюдать гифы дерматофитов под микроскопом. С целью лечения грибковых поражений кожи у спор-



тсменов в основном применяются тербинафин (Ламизил) и препараты группы азолов (итраконазол, флуконазол, кетоконазол, албаконазол и др.) Было проведено лечение трихофитии у спортсменов-борцов, включающее применение различных противогрибковых препаратов. Процесс локализовался преимущественно на коже головы, туловища, верхних конечностей, и нижних конечностей. Заболевание чаще начиналось через 5-7 дней после контакта с больными во время соревнований. Лечение включало использование мазей и кремов с антимикотическими свойствами, таких как 2% кетоконазол, 1% тербинафин, и внутренних противогрибковых препаратов, включая итраконазол в различных дозировках. Наблюдались успешные результаты, такие как регресс зуда, уменьшение яркости очага и шелушения, а также клиническое и микологическое излечение [5]. Большинство местных противогрибковых препаратов назначают один или два раза в день в течение 2-4 недель [6]. В 2013 году Ротта и др. [7] провели метаанализ эффективности противогрибкового лечения 14 различными местными противогрибковыми препаратами. Для достижения длительного выздоровления бутенафин и тербинафин оказались лучше клотримазола, оксиконазола и сертаконазола; тербинафин лучше циклопирокса; а нафтифин лучше оксиконазола. Аналогичный результат противогрибковой активности тербинафина был также показан луликоназолом. Обзор Cochrane, касающийся местных противогрибковых препаратов, показал, что тербинафин и нафтифин в монотерапии эффективны при дерматофитных инфекциях, а побочные эффекты возникают редко. Сообщалось, что другие противогрибковые препараты, такие как азолы, также являются эффективными способами лечения [6]. Местное лечение является терапией первой линии, но в некоторых случаях оно может быть неэффективным, особенно если поражения обширные или расположены в труднодоступных местах, например, на спине. В таких ситуациях, а также при поражении кожи головы (*tinea capitis*), назначают пероральные противогрибковые препараты. Наиболее часто используются итраконазол (100-200 мг в день) и тербинафин (250 мг в день) в течение 1-2 недель. Альтернативными вариантами являются флуконазол (150-200 мг один раз в неделю) и гризеофульвин (500-1000 мг в день). Однако тревогу вызывает растущее число сообщений о резистентности дерматофитов к противогрибковым препаратам. Факторами, увеличивающими вероятность лекарственной устойчивости, являются длительная терапия и прекращение лечения вопреки рекомендациям врача [8].

Для эффективной профилактики кожных инфекций грибковой этиологии борцам рекомендуется: обязательное соблюдение гигиенических мер, регулярное мытье и дезинфекцию оборудования. Как средство ухода за кожей лучше подойдут влажные салфетки для тела с мылом и водой, опираясь на исследование, сравнивающее влажные салфетки для тела с мылом и водой и салфетки с 70%-ным содержанием изопропилового спирта (ИПА) с контрольной группой без лечения, которое выявило, что салфетки с мылом и водой демонстриру-



ют большую эффективность в снижении риска кожных инфекций у борцов [9]. Хотя применение противогрибковых препаратов временно исключало тренировки на ковре, для поддержания формы спортсмена общефизическая подготовка должна оставаться неизменной. Для того чтобы спортивные показатели не падали и оставались на должном уровне, отсутствие спаррингов необходимо компенсировать другими упражнениями, направленными на поддержание и улучшение техники и навыков борьбы. Для профилактики травм кожи с целью предотвращения контаминации борцам необходимо правильно выбирать экипировку, которая не только обеспечивает безопасность, но и минимизирует трение и риск травм. Регулярные осмотры кожи перед тренировками, недопущение совместного использования снаряжения и другие меры предосторожности, а также своевременное лечение даже незначительных повреждений являются важными факторами для предотвращения серьезных осложнений, направленные в том числе на предотвращение сбоев в тренировочном процессе. Таким образом, эффективные стратегии профилактики и лечения кожных проблем являются основополагающими для обеспечения долгосрочного физического и психологического благополучия борцов [10]. На основе представленного обзора, можно выделить несколько ключевых стратегий по предотвращению кожных заболеваний у спортсменов [11]:

1. Гигиенические меры: регулярное и тщательное мытье, использование антисептических средств после тренировок и соревнований являются основополагающими элементами поддержания чистоты кожи, снижая тем самым риск развития инфекций.

2. Контроль за снаряжением: Использование чистой, сухой и хорошо вентилируемой экипировки снижает вероятность развития различных дерматологических проблем, таких как фолликулит и образование абсцессов.

3. Образ жизни и диета: поддержание здорового образа жизни, включая сбалансированное питание и достаточный отдых, способствует укреплению иммунитета, что важно для профилактики разнообразных кожных заболеваний.

4. Медицинские осмотры: регулярные медицинские осмотры специалистов дерматологов помогут выявлять проблемы на ранних стадиях и предпринимать необходимые меры.

Выводы. Грибковые заболевания кожного покрова среди борцов – это серьезная проблема, требующая медицинского контроля и проведения профилактических мер. Комплексный подход к лечению грибковых инфекций создает условия, позволяющие сохранять спортсменам физическое благополучие. А успешная профилактика грибковых поражений создает здоровую и безопасную среду, позволяющую тренироваться другим спортсменам, без риска развития грибкового поражения кожи.



Список литературы:

1. Алиева М.Н., Сатторовва М.Ш. Дерматология в спорте: кожные болезни борцов и эффективные стратегии их предотвращения // *Research Focus*. 2023. Т 2, № 11. С. 133-139.
2. Сергеева И.Г., Котюков А.А. Распространенность трихофитии у спортсменов-борцов и методы терапии // *Успехи медицинской микологии*. 2004. Т. 4. С. 20-21.
3. Улюкин И.М., Емельянов В.Н., Болахан В.Н. [и др.] Эмпатия как профессионально важное качество в условиях образовательного процесса // *Современные научные и образовательные стратегии в общественном здоровье: Российская научно-практическая конференция, Санкт-Петербург, 16-17 марта 2018 года. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2018. С. 176-181.*
4. Anderson B.J. Effectiveness of body wipes as an adjunct to reducing skin infections in high school wrestlers // *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2012. Vol. 22. №. 5. P. 424-429.
5. El-Gohary M., van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Burgess H., Doney L., Stuart B., Moore M., Little P. Topical Antifungal Treatments for Tinea Cruris and Tinea Corporis. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2014.
6. Kermani F, Moosazadeh M., Hosseini S.A., Bandalizadeh Z., Barzegari S., Shokohi T. Tinea Gladiatorum and Dermatophyte Contamination Among Wrestlers and in Wrestling Halls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Microbiol.* 2020. 77/ P. 602-611.
7. Lavrushko S.I., Stepanenko V.I. Modern diagnosis and complex treatment of microsporia in athletes // *Восточно-европейский научный журнал*. 2021. №. 8-2 (72). P. 9-15.
8. Martinez-Rossi N.M., Peres N.T.A., Bitencourt T.A., Martins M.P., Rossi A. State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *J. Fungi*. 2021. № 7. 629 p.
9. Nowicka D., Baglaj-Oleszczuk M., Maj J. Infectious diseases of the skin in contact sports // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2020. Vol. 29, № 12. P. 1491-1495.
10. Rotta I., Ziegelmann P.K., Otuki M.F., Riveros B.S., Bernardo N.L.M.C., Correr C.J. Efficacy of Topical Antifungals in the Treatment of Dermatophytosis: A Mixed-Treatment Comparison Meta-Analysis Involving 14 Treatments. *Jama Dermatol.* 2013. 149. P. 341-349.
11. Zalewski A., Goldust M., Szepietowski J.C. Tinea gladiatorum: Epidemiology, clinical aspects, and management // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, № 14. P. 4066.



УДК: 616.36-002.2-053.3

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С БЕЗЖЕЛТУШНАЯ ФОРМА У РЕБЕНКА 6 МЕСЯЦЕВ

Аладова Л.Ю.¹, Шукуров Б.В.¹, Бегматов Б.Х.²,
Бабаджанова Ф.У.², Раимкулова Д.Ф.²

¹Ташкентская Медицинская Академия,

²Ташкентский Государственный Стоматологический институт,
г. Ташкент, Узбекистан

Введение. Острый вирусный гепатит С (ОВГС) является серьезным инфекционным заболеванием, поражающим печень. Заболевание может протекать как в желтушной, так и в безжелтушной форме, что затрудняет его диагностику особенно трудно распознавать ОВГС у детей раннего возраста, поскольку симптомы могут быть неспецифичными или слабо выраженными [1, 3]. Рассмотрим клинический случай острого гепатита С безжелтушной формы у ребенка 6 месяцев.

Ключевые слова: дети, острый вирусный гепатит С, ПЦР, диагностика.

Анамнез. Ребенок, девочка 6 месяцев, родилась доношенная от матери с хроническим гепатитом С, 1 В генотип. Беременность протекала без осложнений. На протяжении первых шести месяцев жизни ребенок развивалась нормально, жалоб со стороны матери не было. С рождения у ребенка был диагностирован врожденный порок сердца (ВПС), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). На шестом месяце у ребенка появились симптомы, такие как слабость, вялость, кратковременное повышение температуры до 37,5°C, ухудшение аппетита, что стало поводом для обращения к инфекционисту. Со стороны желудочно-кишечного тракта были отмечены незначительные диспепсические явления (неустойчивый стул).

Клиническое обследование. При осмотре ребенка инфекционистом не было выявлено видимых признаков желтухи, но при этом отмечалось увеличение печени и селезенки. Общее состояние при поступлении средней степени тяжести, девочка вялая, адинамичная, аппетита нет, беспокоит тошнота и периодические боли в животе, Т тела 36,7°C. Кожные покровы оставались нормальными, однако наблюдалась легкая бледность, сыпи и геморрагий нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердце: тоны приглушены, ритмичные, выслушивается грубый систолический шум, слева. Ps 140 уд. в мин. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье. Печень увеличена на +2,0+2,0+2,5 см выступает из-



под края реберной дуги, край заострен, чувствителен. Селезенка увеличена +1,5 см. Стул неустойчивый, кашицеобразный, обычной окраски. Диурез в норме, моча светлая. Менингеальных симптомов нет. КМС: Большой родничок 1,5x1,5 см, не выбухает.

Лабораторные исследования. Основное внимание привлекли лабораторные данные. Общий анализ крови показал выраженные отклонения: уровень гемоглобина 89 г/л; ц/п 0,7; эритроциты $3,7 \times 10^{12}$; отмечалось умеренное увеличение уровня лейкоцитов $9,5 \times 10^9$; тромбоциты 224. п/я 2%; с/я 52%; эозинофиллы 4%; моноциты 4%; лимфоциты 38%; СОЭ 4 мм/ч. Биохимический анализ крови выявил повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 180 МЕ/л и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 160 МЕ/л, что свидетельствовало о повреждении клеток печени. Уровни билирубина оставались в пределах нормы. Серологические исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердили наличие РНК вируса гепатита С (ВГС), что указывало на активную фазу инфекции. Также были проведены иммунологические исследования в научно-исследовательском институте иммунологии, где были выявлены следующие показатели: ПЦР количественный $4,3 \text{ E}+04 \text{ ME}^* \text{ НСV/Мл}$. ПЦР качественный (+) положительный, Core регион 2,576 (+) положительный, NS регион 2,487 (+) положительный, что свидетельствует о острой фазе инфекции. УЗИ печени и селезенки: Эхопризнаки реактивных изменений в печени. Умеренная гепато и спленомегалия [6].

Диагноз. На основании клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований был поставлен диагноз основной: Острый вирусный гепатит С, без желтушная форма, средней активности. По МКБ 10 В 17.1. Осложненный: Спленомегалия. Сопутствующий: ВПС, ДМЖП. Анемия 2 степени. Рахит 1 степени.

Лечение и ведение. Ввиду возраста ребенка и отсутствия значимых клинических симптомов, было принято решение о наблюдательной тактике. Поскольку острый гепатит С у детей в большинстве случаев имеет благоприятный исход, специфическая противовирусная терапия в данном случае не назначалась [2]. Ребенку была рекомендована поддерживающая терапия, включающая диету стол №5 для матери (поскольку ребенок находился на грудном вскармливании) с дальнейшим добавлением адаптированных смесей с повышенным содержанием железа и витаминов. При выписке больной было рекомендовано патогенетическая терапия: Средства для коррекции анемии (препараты железа). Витамин D для уменьшения продолжения прогрессирования рахита. Симптоматическая терапия: Гепатопротекторы для поддержки функции печени [2]. Средства для поддержания нормальной сердечной функции в условиях ДМЖП решение вопроса о хирургической коррекции (ВПС) [4,5]. Регулярные осмотры у педиатра и инфекциониста для контроля за состоянием печени.



Динамика и прогноз. На фоне регулярного наблюдения состояние ребенка улучшилось. Уровни АЛТ и АСТ постепенно снижались в течение трех месяцев после начала наблюдения, достигнув нормы к шестому месяцу. Симптомы заболевания исчезли, аппетит и активность ребенка восстановились. Через 6 месяцев после выявления болезни повторный анализ ПЦР на ВГС показал положительный результат, что свидетельствовало о переходе в хроническую стадию гепатита С.

Выводы. Острый вирусный гепатит С без желтушной формы у детей может протекать с минимальной симптоматикой, что затрудняет его диагностику на ранних стадиях. В данном случае раннее выявление заболевания было возможным благодаря внимательному мониторингу ребенка, рожденного от матери с хронической ВГС-инфекцией. Этот случай подчеркивает важность регулярного обследования детей из групп риска, поскольку своевременная диагностика и наблюдение могут предотвратить развитие осложнений и хронического гепатита. Прогноз при данном клиническом случае сложный, так как вирус гепатита С перешел в хроническую форму, что требует регулярного наблюдения и контроля биохимических и иммунологических показателей [1]. Важным аспектом является контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы в связи с врожденным пороком сердца [4,5]. Также необходима коррекция уровня гемоглобина и лечение рахита.

Список литературы:

1. Болгов А.С., Золотухина Е.В. *Иммунная система и гепатиты у детей: «Особенности иммунного ответа при вирусных гепатитах у детей» // Российский журнал иммунологии, 2017.*
2. Машарова М.Н. *Современные подходы к лечению и диагностике вирусного гепатита С у детей» // Педиатрия, 2020.*
3. Насонова В.А., Артемьева Е.И. *Острый вирусный гепатит С у детей: «Клинические особенности и диагностика вирусного гепатита С у детей» // Российский журнал инфекционных болезней, 2019.*
4. Федорова М.С., Лебедева Т.В. *Осложнения гепатита у детей с врожденными пороками сердца: «Коморбидность врожденных пороков сердца и вирусных гепатитов у детей» // Российский журнал педиатрии, 2020.*
5. Школьник Э.М., Попов Л.А. *Врожденный порок сердца: Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП): «Современные подходы к лечению врожденных пороков сердца у новорожденных» // Кардиология, 2021.*
6. Wright G., Murphy N. *Splenomegaly in Children: A Diagnostic Approach // Pediatrics, 2015.*



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПАРОТИТОМ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА В ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ

Андреев Р.Н.¹, Беседина Е.И.², Выхованец Ю.Г.², Клишкан Д.Г.²,
Мельник В.А.², Лыгина Ю.А.², Ветров С.Ф.²

¹Территориальный отдел Управления Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
по Донецкой Народной Республике в городе Донецк и Красноармейском районе,
²ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский
университет им. М. Горького» МЗ РФ,
г. Донецк

***Резюме.** Профилактика инфекций, которые управляются вакцинацией, является одной из приоритетных задач, поставленных здравоохранению Донецкой Народной Республики (ДНР). Эффективность борьбы с вакциноуправляемыми инфекциями определяется не только постоянным наличием необходимого количества современных вакцин в учреждениях практического здравоохранения, но и активной работой сотрудников первичного звена здравоохранения (семейных врачей, педиатров) по разъяснению среди родителей-отказчиков от прививок необходимости в проведении их детям плановой иммунопрофилактики [1, 2]. Не привитый контингент детей - это постоянная угроза национальной безопасности ДНР.*

Одним из четких критериев эффективности современной вакцинопрофилактики эпидемического паротита является динамика возрастной заболеваемости, которая позволяет выявить группы повышенного риска заболеваемости этой инфекцией [3]. Осуществляемая с 1987 г. плановая вакцинопрофилактика эпидемического паротита с помощью живой паротитной вакцины советского, а затем российского и зарубежного (КПК) производства оказала существенное влияние на эпидемический процесс этой инфекции в Донбассе. Резко снизилась заболеваемость ЭП: с 1988 г. ее показатель не превышает значения 90,0 на 100 тыс. населения.

Надзор за эпидемическим процессом паротитной инфекции с применением полного комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий может позволить приблизиться к решению в ДНР задачи, когда число заболевших эпидемическим паротитом в регионе не должно превышать в год более 5 на 100 тыс. населения [4, 5].

***Ключевые слова:** эпидемический паротит, инфекция, противоэпидемические мероприятия, заболеваемость.*



Цель исследования. Проанализировать эпидемическую ситуацию по эпидемическому паротиту в Донецкой Народной Республике, наметить пути решения проблемных вопросов в данной области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ материалов официальной регистрации людей, заболевших эпидемическим паротитом в 2023 г. по материалам ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Донецкой Народной Республике» за 2023 год. Анализ полученных результатов проведен при помощи пакета программ Microsoft Office 2021.

Результаты и обсуждение. В 2023 году заболеваемость эпидемическим паротитом в ДНР регистрировалась на спорадическом уровне. Всего за 2023 год было зарегистрировано 5 случаев эпидемического паротита, показатель 0,17, что на 4 случая выше уровня заболеваемости прошлого года (2022 г. – 1 случай, показатель заболеваемости 0,03). Больше всего случаев эпидемического паротита было зарегистрировано в г. Макеевка (2 случая).

Все заболевшие дети были в возрасте от 0 до 17 лет. В структуре заболевших привиты согласно возрасту 3 ребенка и два ребенка не были вакцинированы против эпидемического паротита.

Не достигнут регламентированный уровень охвата своевременной вакцинацией против эпидемического паротита (не менее 95,0%) детей в возрасте 24 месяца и составляет 18,3%, ревакцинацией в 6 лет в среднем по республике охвачено 18,4% детей. Низкий процент выполнения запланированных объемов иммунизации обусловлен отсутствием вакцины для профилактики эпидемического паротита в учреждениях здравоохранения республики.

Обеспечение выполнения мероприятий по элиминации кори и краснухи, а также поддержание спорадической заболеваемости эпидемическим паротитом в ДНР входит в число задач в плане иммунопрофилактики инфекционных болезней, управляемых средствами специфической профилактики, на 2024 год.

В заключение необходимо отметить, что при наличии в прививочной практике трехкомпонентной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК) вакцинация против этих инфекций может быть осуществлена по двум схемам: при использовании тривакциной типа КПК - по текущей схеме или, в случае использования дивакцины (против кори и эпидемического паротита), необходимо предусмотреть дополнительную прививку против краснухи девушкам в возрасте 15-16 лет.

Вакцинацию против кори, паротита и краснухи следует рекомендовать всем детям начиная с 12-ти месячного возраста. В случае нарушения календаря прививок, при отсутствии комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, первое введение вакцины КПП считаем возможным в любом возрасте от 1 года до 12 лет, при необходимости, этот срок можно



продлить до 18-летнего возраста. Ревакцинацию против кори, эпидемического паротита и краснухи следует проводить в возрасте 6 лет. В случае нарушения графика прививок считаем допустимым проведение ревакцинации в любом возрасте от 6 до 18 лет и старше, но с таким расчетом, чтобы интервал между вакцинацией и ревакцинацией против кори составил не менее 1 года. При наличии в лабораториях городских ЛПУ тест-систем для диагностики напряженности иммунитета к вирусу эпидемического паротита, ревакцинацию против этой инфекции желательно проводить после предварительного лабораторного обследования подлежащего прививке подростка или ребенка на наличие специфических антител методом иммуноферментного анализа. Прививки в этом случае проводятся только серонегативным к вирусу эпидемического паротита лицам. Более оправданным в этом случае будет использование моновакцины против эпидемического паротита. В условиях длительного проведения военных действий на территории ДНР, повышенной миграции, которые приводят к утерям прививочной документации, указанное обследование поможет более эффективно проводить иммунизацию перемещенных лиц.

Выводы. Обеспечение выполнения мероприятий по элиминации кори и краснухи, а также поддержание sporadicческой заболеваемости эпидемическим паротитом в ДНР входит в число задач в плане иммунопрофилактики инфекционных болезней, управляемых средствами специфической профилактики, на 2024 год. В условиях длительного проведения военных действий на территории ДНР, повышенной миграции, которые приводят к утерям прививочной документации, дополнительное иммунологическое обследование поможет более эффективно проводить иммунизацию перемещенных лиц.

Список литературы:

1. Рубис Л.В., Жилина П.И. *Негативное отношение родителей к вакцинации детей: на чем основано и какие шаги необходимы для его изменения // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024. № 23(1). С. 57-65.*
2. Семериков В.В., Юминова Н.В., Постаногова Н.О. и соавт. *Эпидемический паротит: достижения, проблемы и пути решения // Фармация и фармакология. 2020. № 8(5). С. 296-303.*
3. Семериков В.В., Юминова Н.В., Постаногова Н.О., Софронова Л.В. *Эпидемический паротит: состояние заболеваемости в России и совершенствование тактики иммунизации // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 2020. С. 206-207.*



4. Тураева Н.В., Фролов Р.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г. Характеристика эпидемиологической ситуации по эпидемическому паротиту в мире на современном этапе // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021. № 20(2). С. 74-82.
5. Фролов Р.А., Тураева Н.В., Наретя Н.Д. и соавт. Серозидемиологическая характеристика эпидемического паротита // *Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. 2021. 82 с.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Архипина С.А.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»,
г. Орёл

Резюме. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) природно-очаговое зоонозное заболевание, распространенное по всему миру. По литературным данным источником инфекции в РФ являются различные виды полевых и домашних мышей, инфицированность которых в эндемичных регионах достигает 50% [1,4]. Человек заражается преимущественно воздушно-пылевым путем при вдыхании высохших испражнений грызунов, инфицированных вирусом. Помимо этого, возможны контактный и алиментарный пути заражения. Природные очаги преимущественно расположены в лесных зонах с густой травой [2,3].

Ключевые слова: ГЛПС, эпидемиологический анамнез, лихорадка, лабораторная диагностика.

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемических особенностей течения ГЛПС в условиях Орловской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 54 историй болезни пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом ГЛПС, находившихся на лечении в инфекционном отделении городской больницы им. С.П.Боткина г. Орла в период с января 2005 г. по сентябрь 2024 г.

Результаты и обсуждение. В 2005 г. госпитализирован 1 пациент (1,8%), 2006 г. – 3 (5,6%), 2008 г. – 2 (3,7%), в 2010 г. – 2 (3,7%), 2011 г. – 2 (3,7%), 2012 г. – 1 (1,8%), 2013 г. – 5 (9,3%), 2014 г. – 5 (9,3%), 2015 г. – 2 (3,7%), 2016 г. – 8 (14,8%), 2017 г. – 6 (11,1%), 2018 г. – 10 (18,5%), 2020 г. – 2 (3,7%),



2023 г. – 3 (5,6%), 2024 г. – 2 (3,7%). В 2007 г., 2009 г., 2019 г., 2021 г., 2022 г. госпитализированных больных с ГЛПС не было (рис.1).

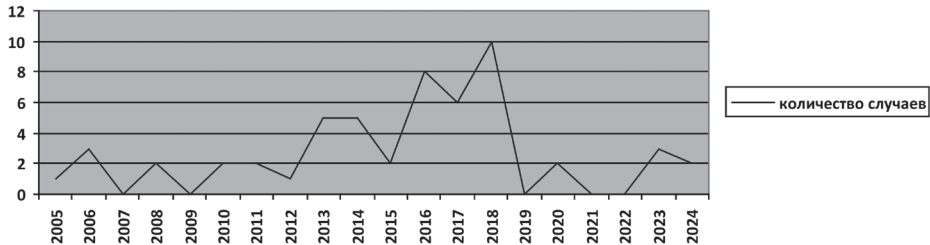


Рис.1.
Количество случаев ГЛПС по годам

Среди заболевших преобладали жители города – 30 пациентов (55,6%). Мужчины болели чаще женщин и составили 42 пациента (77,8%). Заболевание выявлялось у людей разных возрастных категорий, однако, преимущественно у лиц среднего возраста: 40-60 лет – 37 человек (68,5%). Заболевание встречалось преимущественно в летне-осенний период: 18 случаев (33,3%) – осенью, 15 (27,8%) – летом, 12 (22,2%) – зимой, 9 (16,7%) – весной (рис.2).

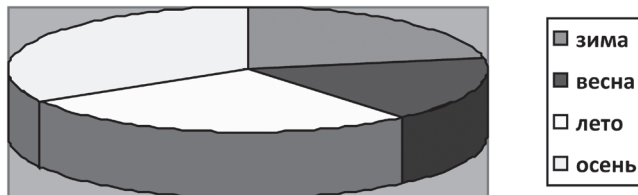


Рис.2.
Сезонность заболеваемости ГЛПС

24 пациента (44,4%) направлены на госпитализацию поликлиническими учреждениями города и области, 9 человек (18,5%) – бригадой скорой помощи, 5 пациентов (9,3%) – больницей скорой помощи им. Семашко, 16 человек (29,6%) обратились самостоятельно без направления. Расхождение направительного и заключительного клинического диагноза наблюдалось у 42 больных (77,8%), в том числе ОРВИ поставлена 23 больным (42,6%), лихорадка неясного генеза – 18 (33,3%), иерсиниоз – 1 (1,9%). Сроки обращения пациентов в стационар представлены следующим образом: на 1-2 сутки обратилось 9 (16,7%) больных, на 3-4 сутки – 14 (25,9%), на 5-6 сутки – 11 (20,4%), на 7-8 сутки – 11 (20,4%), на 9-10 сутки – 7 (12,9%), позже 10 суток – 2 (3,7%) пациента (рис.3).

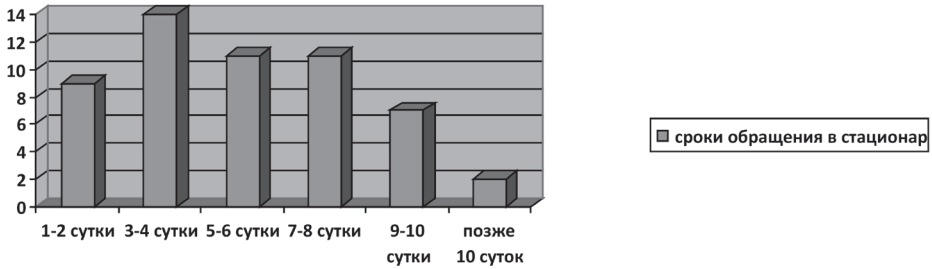


Рис.3.
Сроки обращения пациентов в стационар

По данным эпидемиологического анамнеза 24 пациента (44,4%) проживали в сельской местности в частном доме, 11 городских жителей (20,4%) связывали заболевание с проживанием в летний период на даче, где обитали синантропные грызуны, остальные 19 больных (35,2%) заболевание ни с чем не связывали. ГЛПС у 50 человек (92,6%) протекала в форме средней степени тяжести с выраженным интоксикационным синдромом: общая слабость у 54 пациентов (100%), боль в поясничной области у 44 (81,5%), тошнота у 40 (74,1%), головная боль у 26 (48,1%), жидкий стул у 25 (46,3%), рвота у 16 (29,6%), снижение остроты зрения, двоение в глазах у 4 (7,4%). Лихорадка наблюдалась у 50 пациентов (92,6%): субфебрильная – у 33 (61,1%); фебрильная – у 17 (31,5%) (табл.1).

Таблица 1.

Клинические симптомы ГЛПС

Лихорадка	Слабость	Боль в поясничной области	Головная боль	Снижение остроты зрения	Тошнота	Рвота	Диарея
Количество случаев	54	44	26	4	40	16	25
%	100%	81,5%	48,1%	7,4%	74,1%	29,6%	46,3%

У всех пациентов диагноз ГЛПС был подтвержден обнаружением IgM к хантавирусам в диагностических титрах. Больным проводился комплекс лабораторно-инструментальных исследований: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ мочи по Нечипоренко. В общем анализе крови лейкоцитоз наблюдался у 9 больных (16,7%), лимфоцитоз – у 37 (68,5%), ускорение СОЭ – у 39 (72,2%). В биохимическом анализе повышение уровня креатинина отмечалось у 23 человек (42,6%), мочевины – у 14 (25,9%). В анализе мочи по Нечипоренко лейкоцитурия наблюдалась у 28 человек (51,9%), гематурия – у 7 (13%). Патологические изменения, выявленные на УЗИ почек: расщепление



лоханки неполными паренхиматозными перемычками у 7 человек (13%), киста левой почки – у 5 человек (9,2%), конкременты – у 4 человек (7,4%). Всем больным проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия.

Выводы. На сегодняшний день ГЛПС в РФ остается актуальной проблемой. На территории Орловской области случаи заболевания регистрируются преимущественно в летне-осенний период, преимущественно у мужчин 40-60 лет. Высокий процент расхождения направительного и заключительного диагнозов связан с отсутствием эпидемиологического анамнеза в ряде случаев и настороженности врачей первичного звена по данной нозологии. В клинике ГЛПС преобладает средняя степень тяжести, с выраженным интоксикационным синдромом. Назначенное патогенетическое и симптоматическое лечение приводит к выздоровлению всех пациентов.

Список литературы:

1. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2022. 848 с.
2. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. Учебник. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1008 с.
3. Лобзина Ю.В. *Руководство по инфекционным болезням*. СПб: Издательство Фолиант, 2003. 1040 с.
4. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. № 15(3) С. 23-34.

**ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

Беззубик А.Д., Мухтаров Р.М., Наливкина Н.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены возможности немедикаментозной терапии нарушений когнитивных функций головного мозга, которые развиваются при латентной печеночной энцефалопатии. Использование немедикаментозных способов коррекции когнитивных нарушений в дополнение к основной терапии с использованием лекарственных средств может способствовать их коррекции. К тому же кроме применения специализированных нейрофизиологических и психометрических методик большие перспективы открываются в следствии развития онлайн-ресурсов сети Интернет и VR-технологий.



Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, психометрическое тестирование, когнитивные нарушения.

Введение. Латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ) наблюдается у 30-70% пациентов с циррозом печени, не имеющих явных симптомов печеночной энцефалопатии [1]. Признаками ЛПЭ является развитие нарушений когнитивных функций головного мозга. Основные проявления ЛПЭ включают замедление психомоторной деятельности, снижение внимания, точности моторики, а также нарушение зрительных функций, что в целом оказывает влияние на жизнедеятельность и качество жизни пациентов [2]. На ранних стадиях развития заболевания клиническая картина скудна и не заметна ни для больного, ни для окружающих. При прогрессировании заболевания пациенты замечают ухудшение краткосрочной и долговременной памяти, затруднение при концентрации внимания. В том числе отмечается увеличение времени для выполнения задач на работе, что особенно важно в условиях увеличения количества операторской работы в профессиональной деятельности.

В тоже время развитие мультимедийных устройств открывает возможности коррекции когнитивных нарушений, сохранения их на прежнем уровне, в том числе и улучшения их состояния. К тому же имеются свидетельства улучшения состояния пациентов с заболеваниями, протекающими с нарушениями когнитивных функций головного мозга при пользовании ими специальных тренировочных методик, программам, направленных на тренировку внимания, памяти и мышления, в том числе при игре в компьютерные или консольные игры. Следует отметить, что подходы лекарственной терапии не оспариваются, а возможное применение вспомогательной немедикаментозной терапии являются лишь дополнением к ней.

Результаты и обсуждение. В настоящее время показанием к терапии ЛПЭ является социальные обстоятельства, такие как нарушения вождения автомобиля, выраженные когнитивные нарушения, особенности и условия работы.

Для тренировки когнитивных функций можно выполнять большой спектр методик, сделав выбор на более приемлемом для пациента способе.

Тренировку внимания можно проводить с использованием психометрических тестов, таких как кольца Ландольта, Таблицы Шульце красно-черные таблицы, связанные линии и другие [4]. Данные методики давно зарекомендовали себя для оценки внимания, и их использование для тренировки может показать положительный эффект. К тому же возможно тренировать распределение и переключение внимания следующими способами: одновременно следить за двумя движущимися объектами или, читая текст, параллельно отмечать количество слов, начинающихся на определенную букву. Кроме того, рекомендуют легкие физические нагрузки и прогулки на свежем воздухе.



Следует отметить, что улучшение внимательности – это процесс, требующий постоянной практики.

Способов тренировки памяти достаточно много, что позволяет сделать оптимальный выбор основываясь на индивидуальных особенностях пациента. Можно использовать, как и стандартные методики, такие как тест на образную память, так и другие способы [4]. Тест на образную память основан на способности за определенный промежуток времени запомнить несколько образов, с возможностью их воспроизведения. Кроме того, можно использовать и различные мнемонические техники: заучивание ассоциативных словосочетаний, стихов и прозы наизусть. Эта техника тренирует слуховую и зрительную, а также способствует развитию эмоциональной памяти, если содержание текста нравится.

Тренировка мышления и интеллекта также возможно с использованием как стандартных специализированных тестов, так и других способов. Решение головоломок, кроссвордов, творческие задания благоприятно воздействуют на когнитивные функции головного мозга, развивая не только мышление, но память и внимание.

Так же можно использовать возможности, предоставляемые сетью Интернет. Существуют множество онлайн-тренажеров, на которых возможно провести как оценку когнитивных функций головного мозга без посещения врача, что поспособствует ранней диагностике ЛПЭ, так и тренировать внимание, память, мышление и интеллект.

Современное развитие VR-технологий открывает большие возможности тренировки когнитивных функций. Игры и программы, предназначенные для VR-шлема, используют алгоритмы направленные на использование внимания, памяти и мышления. Кроме того, использование контроллеров позволяет тренировать и моторную функцию. Так же создаваемая VR-шлемом обстановка позволяет отключиться от внешних раздражителей и погрузиться в тренировочный процесс [3].

Выводы. Терапия печеночной энцефалопатии основана на использовании лекарственных препаратов группы гепатопротекторов. Однако в дополнение к медикаментозной терапии возможно использование специализированных нейрофизиологических и психометрических методик, направленных на тренировку когнитивных функций головного мозга.

Существует множество методик, программ для компьютеров и смартфонов, направленных на тренировку внимания, памяти и мышления, которые можно использовать как вспомогательные методы коррекции нарушений когнитивных функций головного мозга. К тому же большие перспективы открывает развитие VR-технологий, которые позволяют тренировать и моторные функции.



Список литературы:

1. Жданов В.К. Возможности технологий виртуальной реальности в терапии реабилитации пациентов с инфекционными заболеваниями, а также в обучении студентов и медицинских работников по специальности инфекционные болезни // Сборник трудов конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций». 2023. С. 37-40.
2. Жданов К.В. Оценка когнитивных нарушений и возможности их коррекции у крыс линии Wistar с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени // Лечение и профилактика. 2021. Т. 11. № 3. С. 25-32.
3. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. СПб.: Издательство «Фолиант», 2011. 304 с.
4. Маевская М.В. Печеночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практики // Медицинский совет. 2021. № 15. С. 104-108.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Богинская Э.М., Мухтаров Р.М., Наливкина Н.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

***Резюме.** В статье представлены перспективы диагностики не только по рекомендуемым психометрическим методикам, но и с использованием тестов направленных на более глубокое исследование когнитивных функций головного мозга. Что позволит выявлять ранние признаки развития печеночной энцефалопатии, и даст возможность начать раннюю профилактику или оценить динамику ее развития. особенно у лиц в профессиональной деятельности которых преобладает операторская работа.*

***Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, психометрическое тестирование, когнитивные нарушения.*

Введение. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это нарушение функции мозга, вызванное недостаточной работой печени вследствие острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени или из-за наличия портосистемного шунта [2, 3]. Выделяют латентную и явную формы ПЭ. Если диагностика явной ПЭ не вызывает затруднений, то для выявления признаков латентной печеночной энцефалопатии необходимо использования различных психометрических тестов, с помощью которых регистрируются явные нарушения когнитивных функций (КФ) головного мозга [1].



Однако несмотря на наличие множества нейрофизиологических и психометрических тестов, на современном этапе развития медицины встает вопрос более глубокого изучения нарушений КФ головного мозга позволяющие заподозрить развитие ПЭ, особенно у групп риска. Это позволит не только значительно улучшить качество жизни пациентов, но и своевременно принять меры по профилактике ПЭ [3]. К тому же учитывая увеличение количества профессий, в основе которых стоит операторская работа, диагностика когнитивных нарушений у этой группы пациентов становится необходимым.

Результат и обсуждение. Наиболее важной КФ является: внимание – восприятие информации и фокусирование на определенной задаче. На основе внимания строятся остальные КФ такие как память, восприятие и мышление. Поэтому целесообразно глубокую оценку нарушений КФ проводить именно по этому качеству. Использование стандартных психометрических методик диагностики КФ могут не фиксировать нарушения КФ на ранних стадиях развития заболевания.

Далее даны примеры психометрических тестов, позволяющих провести более глубокую оценку внимания, чем при стандартных методиках.

Корректирующая проба Кольца Ландольта. Методика позволяет оценить скорость, точность, продуктивность и устойчивость внимания [4]. Тест представляют собой набор колец с разрывами в одном из восьми направлений, напоминающих по-разному повернутую латинскую букву С. Испытуемому предлагается, внимательно просматривая кольца строго по рядам, находить среди них такие, в которых имеется разрыв, заданный руководителем тестирования, и отмечать их удобным способом. Результаты пробы оценивают по количеству пропущенных знаков, ошибок, неправильно отмеченных колец, а также по времени выполнения заданного количества строк. Время выполнения 10 мин, что может увеличивать время осмотра пациента, однако полученный результат дает достаточную информацию о состоянии и уровне внимания испытуемого.

Методика Горбова красно-черная таблица. Данный тест позволяет оценить объем, переключение и распределение внимания [4]. Тестирование проводится с использованием 2-х бланков, с нанесенными на них 24 черными и 24 красными цифробуквенными парами. Испытуемый выполняет последовательно 3 задания: первое – поиск черных цифр в возрастающем порядке, второе – поиск красных чисел в убывающем порядке, и третье, на другом бланке – поочередный поиск черных цифр в возрастающем порядке и красных чисел в убывающем порядке. При нахождении нужных цифр записывается соответствующая ей буква. Кроме того, руководитель следит за правильностью выполнения задания и указывает на ошибки, требуя их исправления. Несмотря на сложность выполнения, методика

Выводы. Диагностика наличия нарушений когнитивных функций головного мозга у пациентов с хроническими заболеваниями печени позволит заподозрить развитие печеночной энцефалопатии на начальных стадиях, которая даст возможность начать раннюю профилактику или оценить динамику ее развития.



Использование нейрофизиологических и психометрических тестов, позволяющих проводить глубокую оценку когнитивных функций головного мозга, позволяет выявить ранние признаки развития ПЭ. Особое внимание следует обратить на обследование пациентов у которых в профессиональной деятельности преобладает операторская работа.

Список литературы:

1. Жданов К.В. Оценка когнитивных нарушений и возможности их коррекции у крыс линии Wistar с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени // *Лечение и профилактика*. 2021. Т 11. № 3. С. 25-32.
2. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7, № 1. С. 78-85.
3. Карелин, А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. СПб.: Издательство «Фолиант», 2011. 304 с.
4. Маевская, М.В. Печеночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практики // *Медицинский совет*. 2021. № 15. С. 104-108.

ВОЕННО-ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Булыгин М.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Целью исследования являлось обобщение перспективных направлений в изменении подхода к военно-врачебной экспертизе у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. По результатам собственных исследований, анализа современной отечественной и зарубежной научной публицистики, опыта зарубежных стран для определения направлений возможной корректировки результатов экспертной оценки категории годности к военной службе выделен ряд ключевых проблемных вопросов. Предложена новая редакция статьи 5 раздела II «Требований к состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), граждан, поступающих на военную службу по контракту, граждан, поступающих в военно-учебные заведения, военнослужащих, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных Сил Российской Федерации», являющихся приложением к «Положению о военно-врачебной экспертизе», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. N 565.



Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, военнослужащие, военно-врачебная экспертиза.

Введение. За последние два десятилетия знания врачей и ученых о ВИЧ-инфекции и возможностях диагностики и лечения заболевания совершили небывалый рывок. В настоящее время ВИЧ-инфекция не может рассматриваться как смертельное заболевание. Сегодня ВИЧ-инфекция – это хроническое заболевание с возможностью полного фармакологического контроля (супрессии) вируса, что обеспечивает невозможность его дальнейшей передачи и прогрессирования заболевания. [1, 2]

Масштабное исследование предполагаемой продолжительности жизни лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), убедительно показывает, что за последние два десятилетия она существенно увеличилась и практически сравнялась с общей популяцией. Так, «период дожития» для 20-летнего ЛЖВ увеличился с 19 до 53 лет за период с 1996-1997 по 2011 год, при этом продолжительность жизни в ВИЧ-негативной когорте возросла с 63 до 65 лет. Это обусловлено ранней диагностикой и началом АРВТ с момента выявления заболевания, независимо от числа CD4+-лимфоцитов.

Среди ВИЧ-инфицированных в Российской Федерации по-прежнему преобладают мужчины наиболее активного трудового возраста. Среди мужчин в возрасте 40-44 года в 2023 году более 3% жили с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция». При этом статистические показатели заболеваемости среди военнослужащих находятся в прямой корреляции с общероссийскими. Таким образом, высокая пораженность мужчин активного трудового возраста обуславливает необходимость коррекции подходов к военно-врачебной экспертизе при ВИЧ-инфекции. [3]

Военные ведомства различных стран имеют отличающиеся ограничения для ВИЧ-позитивных. По данным совместного исследования ЮНЭЙДС и военно-гражданского альянса по борьбе с ВИЧ и СПИД (англ. – Civil-Military Alliance to Combat HIV and AIDS), опубликованным R. Yeager et al. (2000), в 32 странах (из 58, участвовавших в исследовании) существуют ограничения по военной службе для ВИЧ-инфицированных. В 37 странах из 41 ВИЧ-инфицированные не могут быть направлены на службу за пределы страны. [4]

Ограничения трудовой и служебной деятельности, налагаемые на ВИЧ-позитивных граждан, в настоящее время активно пересматриваются. Так, в Федеративной Республике Германия (ФРГ) в 2017 году были пересмотрены требования к гражданам, поступающим на военную службу, и стало возможно поступление на военную службу при эффективной АРВТ (более 12 месяцев вирусологической супрессии) и отсутствии вторичных заболеваний. 1 декабря 2020 года министр обороны ФРГ подписала разработанную общественной организацией «Deutsche Aidshilfe» декларацию о недискриминационном обращении с ВИЧ-положительными людьми в трудовой жизни.



Значимым является решение Верховного Суда РФ от 18.04.2022 года №АКПИ22-107, которым признана частично недействующей статья 17 приложения №3 к ФАП «Врачебно-летная экспертиза авиационного персонала экспериментальной авиации».

Указано, что наличие ВИЧ-инфекции само по себе не может являться безусловным основанием для признания негодным к профессиональной деятельности, а вопрос о непригодности авиационного персонала должен решаться исходя из объективной оценки состояния здоровья по результатам обследования.

Однако, по смыслу 3 (субклиническая) стадия ВИЧ-инфекции характеризуется отсутствием каких бы то ни было клинических проявлений со стороны организма человека, что может означать возможность продолжения профессиональной деятельности в случае выявления ВИЧ.

Определение категории годности при ВИЧ-инфекции регламентируется статьей 5 раздела II «Требований к состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), граждан, поступающих на военную службу по контракту, граждан, поступающих в военно-учебные заведения, военнослужащих, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных Сил Российской Федерации», являющихся приложением к «Положению о военно-врачебной экспертизе», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. N 565 («Расписания болезней...»).

В соответствии с ней военнослужащие с ВИЧ-инфекцией имеют существенные ограничения в прохождении военной службы, что остается неизменным с конца 90-х годов прошлого века, несмотря на радикальные изменения в характеристиках инфицированных, современные возможности диагностики и лечения пациентов в РФ и мире. [5, 6]

Цель исследования. Изучить и обобщить перспективные направления в изменении подхода к военно-врачебной экспертизе у ЛЖВ.

Материалы и методы. По результатам собственных исследований, анализа современной отечественной и зарубежной научной публицистики, опыта зарубежных стран для определения направлений возможной корректировки результатов экспертной оценки категории годности к военной службе выделен ряд ключевых проблемных вопросов.

Результаты и их обсуждение.

I. Отсутствие возможности продолжения военной службы для военнослужащих с диагнозом «ВИЧ-инфекция стадия 4А, ремиссия на фоне АРВТ».

Так, военнослужащий с ВИЧ-инфекцией в стадии 3, который за весь стаж заболевания хотя бы раз подпал под критерий 4 стадии ВИЧ-инфекции, уже никогда не сможет продолжить военную службу, так как регресс стадий заболевания в Российской классификации ВИЧ-инфекции не предусматривается.



Однако, современные схемы АРВТ, обладающие высокой эффективностью, позволяют остановить прогрессирование процесса и фактическая разница в клинической картине, иммунном статусе, у военнослужащих с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 и стадии 4А отсутствует, что подтверждается проведенными исследованиями. Однако, важно отметить, что данная оговорка касается только военнослужащих, находящихся на эффективной АРВТ. При отсутствии АРВТ прогрессирование заболевания неизбежно (за редкими случаями у «элитных контроллеров» и «нон-прогрессоров»).

II. Индивидуальная оценка категории годности к военной службе, указанная в графе III пункта б статьи 5 «Расписания болезней...» позволяет определять категорию годности на основании служебной характеристики, что с учетом невозможности полного исключения случаев дискриминационного/стигматизирующего отношения к ЛЖВ может повлечь субъективность оценки, даваемой в служебной характеристике.

По данным проведенного исследования, в общей группе 94,2% военнослужащих были оценены «положительно» или «скорее положительно». Положительное заключение служебной характеристики не зависело от звания военнослужащего (93% – у офицеров и прапорщиков, 97% – у сержантов). В то же время у военнослужащих с 4 стадией ВИЧ-инфекции положительное заключение служебной характеристики отмечалось только в 85% случаев. Показано, что у военнослужащих в стадии 3 ВИЧ-инфекции, получающих АРВТ служебная характеристика в среднем чаще положительная, чем у не получающих АРВТ. Таким образом, раннее начало АРВТ не оказывало влияния на исполнение обязанностей военной службы. В то же время, у военнослужащих в 4 стадии ВИЧ-инфекции получение АРВТ ассоциировалось с более низкой оценкой непосредственным командованием исполнения военнослужащим обязанностей военной службы.

III. Индивидуальная оценка категории годности к военной службе, указанная в графе III пункта б статьи 5 «Расписания болезней...» в совокупности с п. 59 постановления определяет категорию годности для военнослужащих в звании от рядового (матроса) до старшины (главного корабельного старшины) включительно как «В – ограниченно годен к военной службе».

Решением Верховного Суда РФ от 15.05.2015 года № ВКАПИ15-15 указанные выше нормативные предписания признаны соответствующими нормам федерального закона, и не нарушающим прав и свобод заявителя. Свое решение Суд обосновывает тем, что Федеральный закон от 30.03.1995 года № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» не регулирует правоотношения, связанные с определением категории годности к военной службе, а указанные нормативные предписания не ограничивают право заявителя на труд. Судом признается, что указанные ограничения установлены



как свойственные для данного вида деятельности, в силу чего не могут быть признаны дискриминационными.

Однако, по состоянию на сегодняшний день является спорной свойственность ограничений в прохождении военной службы для военнослужащих в звании от рядового (матроса) до старшины (главного корабельного старшины) включительно с диагнозом «ВИЧ-инфекция, стадия 3», что обусловлено достижениями в подходах к антиретровирусной терапии, способствующих невозможности прогрессирования заболевания.

Так, согласно правовой позиции Конституционного Суда РФ, изложенной в пункте 3 постановления от 12.03.2015 года №4-П применительно к ВИЧ-инфекции в настоящий момент мировым сообществом признано, что наличие таковой у лица не должно рассматриваться как условие, создающее угрозу для здоровья населения, поскольку вирус, хоть и является инфекционным, передается не в результате присутствия инфицированного лица в стране или при случайном контакте через воздух или общие носители, такие как еда или вода, а через конкретные контакты, которые почти всегда являются частными.

IV. В соответствии со статьей 5 «Расписания болезней...» имеется возможность освидетельствования военнослужащих в стадии 1 и 2 ВИЧ-инфекции.

При этом стадия 1 ВИЧ-инфекции не может быть установлена ни лабораторно, ни клинически, а имеется в классификации только лишь как объяснение патогенетического процесса заболевания. Таким образом, диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия 1» не может быть установлен, а, следовательно, освидетельствование по нему не может быть проведено.

Стадия 2 ВИЧ-инфекции подлежит рассмотрению скорее, как острое инфекционное заболевание («Острая ВИЧ-инфекция», «Острый ретровирусный синдром»), освидетельствование при котором возможно только в исходе заболевания. В подавляющем большинстве случаев исходом стадии 2 ВИЧ-инфекции является стадия 3 ВИЧ-инфекции (субклиническая) и лишь в единичных случаях наступает сразу 4 стадия (вторичных заболеваний). Таким образом, военнослужащий в стадии 2В на момент острого заболевания может быть «Д – не годен к военной службе», а уже спустя несколько месяцев он же, уже будучи в стадии 3 может быть «Б – годен к военной службе с незначительными ограничениями».

Дискутабельным является вопрос предоставления военнослужащим в стадии 2 ВИЧ-инфекции отпуска по болезни или иного освобождения от исполнения обязанностей военной службы на короткий период после завершения острого заболевания для начала антиретровирусной терапии, постановки на диспансерное наблюдение и мероприятий психологической поддержки. Необходимо отметить, что после информирования о диагнозе более половины военнослужащих отметили, что ощущали эмоциональную подавленность.



V. Отсутствует законодательно закреплённая обязанность учитывать полученные из региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД результаты диспансерного наблюдения. Отсутствует возможность установления диагноза «ВИЧ-инфекция, стадия 4» по иммунологическим критериям при отсутствии клинической картины вторичного заболевания и ограниченности возможностей диагностического поиска

Стадирование ВИЧ-инфекции может производиться по результатам обследования и на основании сведений о диспансерном наблюдении. В большой доле случаев результаты обследования не позволяют однозначно установить достоверное отсутствие вторичных (оппортунистических) заболеваний, так как ряд заболеваний развивается латентно и длительно. Кроме того, объём диагностического поиска зачастую ограничен возможностями медицинского учреждения. Таким образом, сведения о результатах диспансерного наблюдения могут иметь решающую роль в установлении правильной стадии ВИЧ-инфекции, однако межведомственное взаимодействие между военно-медицинскими организациями и «Центрами СПИД» не налажено в полной мере. Кроме того, зачастую, по результатам обследования врач-инфекционист на основании данных иммунограммы, эпидемиологических предпосылок, вероятной давности заражения, отсутствия лечения может предположить прогрессирование ВИЧ-инфекции до стадии вторичных заболеваний, однако установить 4 стадию ВИЧ-инфекции он не имеет права, не найдя самого вторичного заболевания. Предлагается наделить врача-инфекциониста правом устанавливать стадию заболевания по совокупности клинических, лабораторных и анамнестических данных даже при отсутствии манифестного вторичного заболевания.

Выводы. Таким образом, по совокупности поставленных проблемных вопросов, статью 5 «Расписания болезней...» предлагается изменить следующим образом:

Статья расписания болезней	Наименование болезней, степень нарушения функции	Категория годности к военной службе		
		I графа	II графа	III графа
5	ВИЧ-инфекция			
	а) стадии 4А-4В, 5	Д	Д	Д
	б) стадии 2А, 3	Д	Д	Б
	в) стадии 2Б-2В	Д	Д	Г

Граждане с ВИЧ-инфекцией в стадии 4А в фазе ремиссии на фоне антиретровирусной терапии подлежат освидетельствованию по пункту «б».



Граждане с ВИЧ-инфекцией в стадии 3 в случае отказа от лечения (антиретровирусной терапии) или ее неэффективности, связанной с низкой приверженностью лечению, при повторном освидетельствовании подлежат освидетельствованию по пункту «а».

Граждане, освидетельствуемые по графе III расписания болезней, в случае выявления у них ВИЧ-инфекции в стадиях 2Б-2В подлежат лечению с последующим вынесением заключения о необходимости предоставления отпуска по болезни на 15 суток. Повторное освидетельствование указанной категории граждан по пунктам «а» или «б» допускается не ранее чем через 3 месяца.

Список литературы:

1. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Жданов К.В. [и др.] История формирования и проблемы системы противодействия инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, в Вооруженных силах Российской Федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 4(64). С. 199-207.
2. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Жданов К.В. [и др.] Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у военнослужащих Минобороны России как обоснование направлений оптимизации медицинской помощи военнослужащим // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 4. С. 32-42.
3. Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Орлова Е.С., Улюкин И.М. Совершенствование военно-врачебной экспертизы и антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у военнослужащих МО РФ // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка: Международная научно-практическая конференция, Санкт-Петербург, 12–13 сентября 2022 года. СПб: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. С. 116-117.
4. Буланьков Ю.И., Козлов К.В., Куртуков М.В. [и др.]. ВИЧ-инфекция: Учебно-методическое пособие. СПб: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 2023. 104 с.
5. Булыгин, М. А. Клиническое и фармакоэкономическое обоснование диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у военнослужащих ВС РФ: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук СПб, 2021. 150 с.
6. Жданов К.В., Иванов А.М., Болахан В.Н. [и др.]. ВИЧ-инфекция. Диагностика, лечение и профилактика в Вооруженных Силах Российской Федерации. СПб: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2019. 98 с.



УДК: 616.98:579.842.11-053.2-07-08

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОКИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Бурибаева Б.И.

Ташкентский педиатрический медицинский институт,
г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются актуальной проблемой во всем мире и являются ведущей причиной распространенности и высокой смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 4 млрд случаев острых кишечных инфекций. Ежегодно в мире регистрируется до 180 млн случаев вирусной диареи, основной причиной которой являются ротавирусы и норовирусы. Этиологическая расшифровка и дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной диареи остаются на низком уровне, что приводит к нерациональному использованию антибиотиков.*

Ключевые слова: *диарея, острые кишечные инфекции, вирусы, бактерии, микробиоценоз.*

Актуальность. Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени остаются актуальной проблемой во всем мире и занимают ведущее место по распространенности и высокому уровню смертности, особенно среди детей в возрасте от 0 до 3 лет [1]. Так, по данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 4 млрд случаев ОКИ, 60,0% которых приходится на ранний детский возраст (0–3 года) [4]. У детей раннего возраста среди причин ОКИ ведущее место занимают секреторные вирусные и вирусно-бактериальные диареи, которые могут вызывать внутрибольничные вспышки и часто протекают в тяжелой форме. В мире ежегодно регистрируется до 180 млн случаев вирусной диареи, основной причиной которой являются рота и норовирусы [3]. В этиологии бактериальных секреторных диарей большое значение имеют энтеропатогенные и энтеротоксигенные эшерихии. Этиологическая расшифровка и дифференциальная диагностика вирусных и бактериальных диарей остается на низком уровне, что приводит к нерациональному использованию антибиотиков [2].

Результаты. За 3 месяца 2024 г. всего на учете зарегистрировано 1979 больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ), интенсивный показатель составил 65,1 на 100 000 населения. За тот же период 2023 года было зарегистрировано 2804 больных, интенсивный показатель составлял 94,8. В этом году заболеваемость снизилась на 29,4%.

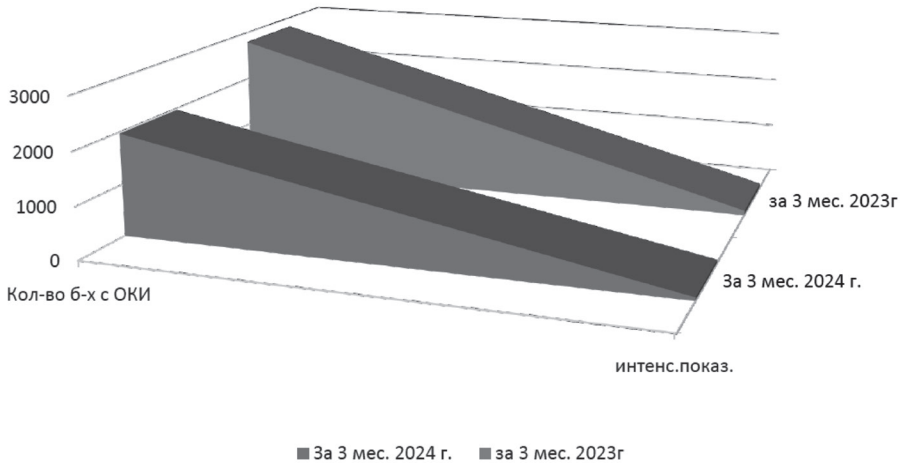


Рис.1.
Показатели заболеваемости ОКИ в Республике Узбекистан за исследуемый период

Среди групп кишечных инфекций острые кишечные инфекции неясной этиологии составили 96,6% (1910 случаев), выявили этиологию острых кишечных заболеваний – 2,4% (48 случаев), бактериальная дизентерия – 1,0% (20 случаев).

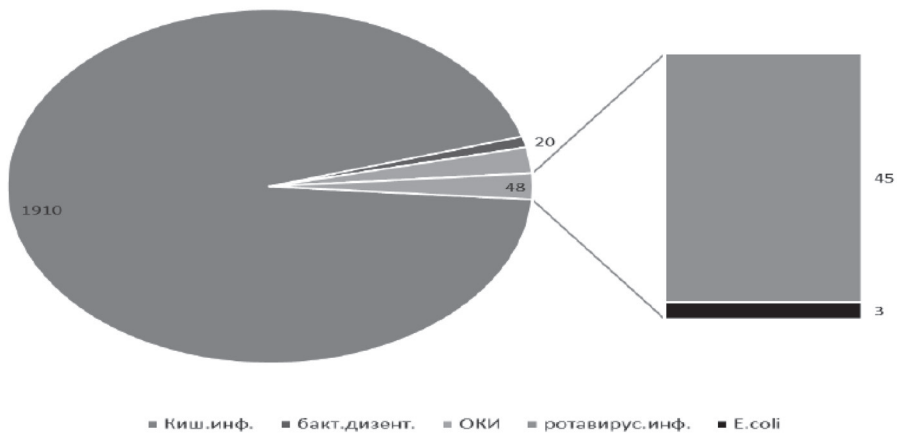


Рис.2.



Острые кишечные заболевания 48 случаев (45 случаев – ротавирусы и у 3 больных – E.coli), возбудители которых выявлены, что на 23,8% снизилось по сравнению с прошлым годом. Количество невыясненных ОКИ снизилось на 29,6% по сравнению с прошлым годом.

Зарегистрировано 1557 случаев среди детей до 14 лет (78,7%), из них 562 случая – дети до 1 года (36,1%), 612 случаев – дети 1-3 лет (39,3%), 4 277 человек в возрасте 6-6 лет (17,8%), 106 человек в возрасте 7-14 лет (6,8%), также 47 человек в возрасте 15-19 лет (2,4%), 20 лет и старше – 375 человек (18,9%).

1412 человек (71,4%) с ОКИ составляют неорганизованные дети, 39 (2,0%) из них организованные дети, 136 (6,9%) школьники, 392 взрослых (19,8,0%), из них 21 (5,4%) – студенты. Среди них не выявлено работников предприятий общественного питания и приравненной к ним группе.

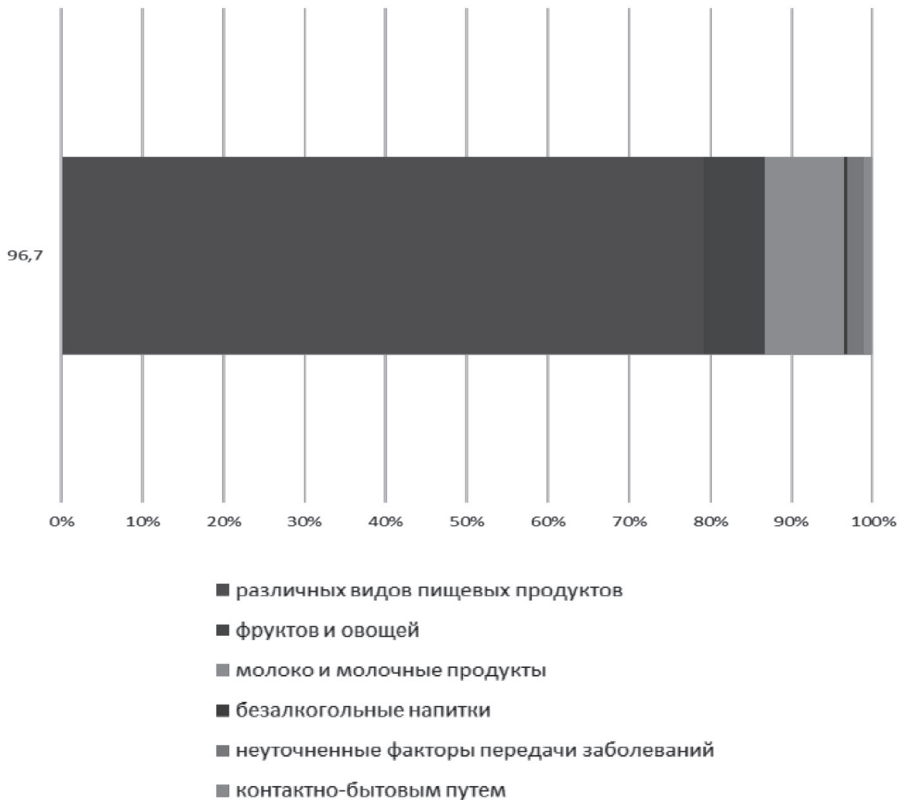


Рис.3.
Анализ факторов передачи ОКИ



При анализе факторов передачи заболевания больным ОКИ было подозрение, что заболевание вызвано пищевыми продуктами в 96,7% случаях, из них 81,8% преимущественно за счет потребления различных видов пищевых продуктов, 7,8% – фруктов и овощей, молока и 10,1% – через молочные продукты, 0,3% – через безалкогольные напитки, неуточненные факторы передачи заболеваний – 2,1%, контактно-бытовым путем в 1,2% случаях.

Всего бактериальная дизентерия зарегистрирована у 20 больных и бактериологически подтверждены у 11 больных. Это *Sh. flex.* 6 (54,5%) *Sh. sonnei* 3 (27,3%), другие виды шигелл у 2 (18,2%).

Среди детей до 14 лет зарегистрировано 16 случаев бактериальной дизентерии (80,0%), из них 2 случая – 12,5% среди детей до 1 года, 8 случаев – 50,0% среди детей 1-3 лет, лица в возрасте 4-6 лет составили 6 детей – 37,5%, лица в возрасте 7-14 лет не были зарегистрированы, а 20 лет и старше составили 4 больных – 20,0%.

Больных бактериальной дизентерией 15 (75,0%) пациентов были неорганизованными детьми, 1 (5,0%) организованными детьми, студентами не состояли на учете, 4 их них были взрослыми (20,0%).

Заболевание сальмонеллезом зарегистрировано у 40 больных за 3 месяца 2024 г., показатель интенсивности составил 1,3, по сравнению с аналогичным периодом 2023 г. заболеваемость снизилась на 31,0%. У всех больных заболевание было подтверждено бактериологически: из этого *Sal. typhi murium* выявлен у 1 человека (2,5%), *Sal. enteritidis* у 25 (62,5%), другие сальмонеллы – у 14 пациентов (35,0%).

Из общего числа больных 21 взрослых (52,5%), 19 детей до 14 лет (47,5%).

Основными факторами передачи заболевания послужили яйца и птица – 30,0%, мясные продукты 7,5%, рыба и рыбопродукты – 2,5%, продукты домашнего приготовления – 20,0%, фрукты и овощи – 5,0%, молоко и молочные продукты – 27,5%, через салаты – 5,0%, другие продукты питания – 2,5%.

В дальнейших исследованиях нами было ретроспективно проанализировано, для оценки клинического течения ротавирусной инфекции (РВИ) у детей, медицинские карты больных детей, находившихся на стационарном лечении в клинике научно-исследовательского института Эпидемиологии, микробиологии, инфекционных заболеваний в отделении кишечных болезней. В клиническое исследование вошли 55 пациентов в возрасте до 5 лет с верифицированным этиологическим диагнозом «ротавирусная инфекция». Всем больным проводились общепринятые клинические и лабораторные методы обследования. Диагноз РВИ подтверждался выявлением соответствующих серологических маркеров методом иммуноферментного анализа и с помощью полимеразной цепной реакции [5].

В результате в этиологической структуре ОД среди расшифрованных инфекций доля РВИ составила 27% в исследуемый период. В большинстве случаев заболевание протекало по типу гастроэнтерита (71%) и в среднетя-



желой форме (75%). Дети до 1 года составили 17 (31%), 1-3 лет – 30 (54%), 3-5 лет – 8 больных (15%). Заболевание протекало остро, и весь симптомокомплекс заболевания развивался в первые три дня болезни. У 87% больных отмечалось повышение температуры тела до фебрильных значений, у всех больных детей наблюдалась рвота и диарея. Интоксикационный синдром характеризовался вялостью, снижением аппетита, бледностью кожи больных. Катаральные явления в виде гиперемии зева и умеренное проявление ринита чаще наблюдалось у детей до 1 года ($p < 0,05$). Так, жидкий стул обильный, водянистый зеленого или коричневого цвета зарегистрирован у 15% больных, стул кашицеобразный и без патологических примесей до 10 раз в сутки – у 52% и более 10 раз – у 33% больных. Абдоминальный синдром в виде болей в животе часто регистрировали у детей старше 3 лет. Боли в животе не имели четкой локализации и всегда сопровождалась урчанием по ходу кишечника. Продолжительность основных клинических симптомов в разных возрастных группах была разной. Продолжительность лихорадки, рвоты, метеоризма были достоверно больше у детей младше 1 года ($p < 0,05$). Продолжительность диареи была достоверно больше у детей до 1 года – $5 \pm 0,2$ дня, у детей 1-3 лет – $4,2 \pm 0,3$ дня, 3-5 лет – $3,1 \pm 0,3$ дня.

Выводы. Ротавирусная инфекция составила 27% среди верифицированных острых диарейных заболеваний. Ротавирусная инфекция у детей характеризовалась острым началом заболевания и в клинической картине преобладали среднетяжелые формы заболевания. Более выраженная манифестация и продолжительная клиническая симптоматика наблюдалось у детей до 1 года. Современное течение ротавирусной инфекции проявляется характерными клиническими изменениями, которые могут служить критериями для диагностики заболевания.

Список литературы:

1. Европейское бюро ВОЗ. Европейская база детализированных данных о смертности. Копенгаген: ЕБР ВОЗ; 2019. *Evropejskoe byuro VOZ. Evropejskaya baza detalizirovannyh dannyh o smertnosti. Kopingagen: EBR VOZ; 2019. (In Russ.).* <http://www.euro.who.int/ru/data-and-evidence/archive/mortality-database-updated>.
2. Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. Т. 19, №. 4. С. 14-19.
3. Халилова З.Т., Валиев А.Г., Мухамедов И.Б. Способы ранней диагностики пищевых токсикоинфекций, вызванных эшерихиозами // *Tibbiyotning dolzarb muammolari mavzusidagi Yosh olimlar ilmiy konferensiyasi tezislari to'plami Toshkent*. 2012. С. 96-102.



4. Шаджалилова М.С. Анализ клинико-эпидемиологических и микробиологических параметров острых кишечных инфекций у детей // *Tibbiyot yangiliklari*. 2015. № 8. С. 60-62.
5. Florez I.D., Niño-Serna L.F., Beltrán-Arroyave C.P. Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children // *Current infectious disease reports*. 2020. Vol. 22, №. 2. P. 1-12.

К ВОПРОСУ О КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СОСУДИСТЫХ АНЕВРИЗМ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Власовец А.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Патология сердечно-сосудистой системы на сегодняшний момент остается в списке лидеров по смертности и инвалидизации населения среднего и старшего возраста. Перечень различных вариантов патологий сосудов содержит множество заболеваний от артериитов до аневризм одного или нескольких сегментов какой-либо из артерий. Данный вопрос оставался и в настоящий момент остается актуальным для ангиохирургов всего мира. Отдельным актуальным вопросом специалисты выделяют диагностику и лечение аневризм ввиду широкой вариативности клинической картины, гетерогенности этиологических и триггерных факторов и сложности лечения. Инфекционная этиология аневризматических изменений стенки артерий была открыта еще в 19 веке, но до сих пор лечение подобных заболеваний вызывает определенные сложности с становится вызовом для специалиста сосудистого отделения.

Ключевые слова: инфекционная аневризма, микотическая аневризма, аневризма, сосудистая хирургия, инфекционная этиология.

Цель исследования. Освещение методики терапии аневризм подтвержденного инфекционного генеза, обобщение принципа комбинированной терапии микотических аневризм.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ более 50 научных публикаций по теме распространенности и вариантов терапии аневризм артерий разного калибра инфекционного происхождения, опубликованных за период от 2010 по 2024 годы. Из проанализированных источников было выбрано 14 (28%) наиболее релевантных, данные которых составили основу обзора.



Результаты и обсуждение. Развитие разнообразной патологии сосудистого русла остается актуальным вызовом для кардиологов, ангио- и кардиохирургов по всему миру. Частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы остается высокой во всех возрастных группах, а «омоложение» многих из них создает определенные трудности для диагностики и терапии. Среди прочих заболеваний – повреждения сосудистой стенки различного генеза с определенной вероятностью сопровождаются ее расслоением, дилатацией, а в отдаленном периоде – аневризматическими изменениями. Каждый клинический случай аневризмы представляет собой сложный вариант поражения какого-либо сегмента артерии или вены, а аневризмы редких локализаций или редкого генеза – еще большую трудность в диагностике и лечении.

Среди множества вариантов поражения сосудистой стенки присутствуют как травматические, атеросклеротические и инфекционные, но все они в конечном варианте способны привести к развитию двух типов аневризматических поражений: развитию истинной или ложной аневризмы. В патогенезе истинных аневризм чаще всего начальным звеном являются дегенеративно-дистрофические нарушения ее стенки. Полноценное поражение сосудистой стенки на протяжении целого сегмента приводит к равномерной дилатации и локальному расширению или увеличению диаметра просвета артерии (любого калибра – аорты, магистральной артерии или любой ее ветви) более чем в 2 раза в сравнении с нормой. Ложная же аневризма (или псевдоаневризма) развивается в результате разрыва стенки артерии. Сформировавшийся дефект способствует проникновению в окружающие ткани крови. На периферии стенки образуется полость, заполненная кровью и ограниченная от окружающих тканей. Благодаря тому, что присутствует сообщение с просветом сосуда, в полости остается кровоток, не дающий сформироваться тромбу. При ультразвуковом исследовании в режиме доплерографии внутри такой полости виден двунаправленный ламинарный кровоток – синдром «Инь-Ян» [3,4, 24]. Патогенез тех и других аневризм ограничивается лишь вариантами этиологии, но в любом известном случае развитие псевдоаневризм связано с каким-либо травмирующим фактором в противоположность истинной.

Как известно, ремоделирование структуры сосудистой стенки происходит постоянно, регенерация эндотелия и репарация компонентов внеклеточного матрикса в норме происходят по мере их поражения. С учетом постоянного динамического поддержания нормальных условий протекания процессов регенерации – изменения структуры стенки артерии и нарушения ее целостности и возникают с той же частотой, с какой появляются какие-либо отклонения в нормальных процессах обмена. По данным существующей литературы, этиология аневризм подразделяется на 2 крупные группы: невоспалительные и воспалительные. К первой группе относятся поражения артерий атеросклеротического генеза с учетом его дисметаболических, врожденных или инфекци-



онных причин [7]. Сюда же специалисты относят аневризмы травматического происхождения, однако они в дальнейшем классифицируются как ложные (или псевдоаневризмы).

Относительно этиологии группы воспалительных аневризм до сих пор ведутся дискуссии и исследования. Существует множество гипотез о причинах возникновения и механизмах развития воспалительных аневризм. М. Menegolo et al. в своей работе описывают воспалительные аневризмы как следствие приобретенного атеросклеротического поражения, в определенных сегментах сосудистой стенки развившийся на столько, что способен привести к ее повреждению, нарушению репарации и развитию локальной дилатации сосудистой стенки. С другой стороны, в работах Wallace ZS et al., главной причиной развития воспалительных аневризм указывается иммуновоспалительная реакция, протекающая как следствие тяжелого атеросклероза стенки артерии любого калибра. Наиболее интересной представляется теория, описанная в ряде работ, среди которых Kasashima F. и Макисмов А. [4, 10]. Авторы указывают, что аневризмы воспалительной группы в этиологии своей имеют избыточную реакцию на инфекционный агент (выраженную иммуновоспалительную реакцию) и действие на стенку артерии самого инфекционного агента или выделяемых им продуктов своей жизнедеятельности (к примеру, поражение vasa vasorum инфекционными эмболами, нарушение питания стенки артерии, нарушение ее структуры и снижение способности компенсировать постоянные уровни давления). Данные аневризмы хоть и считаются этиологически гетерогенными, но во множестве работ рассматриваются отдельно, ввиду множества вариантов комбинаций и источников инфекционных агентов, способных привести к развитию патологии. Аневризмы аорты, крупных магистральных артерий и их ветвей, развившиеся в результате поражения участка стенки инфекционным агентом, называются микотическими. И, хотя термин «микотическая» в современном понимании конкретизирует этиологию заболевания, означая, что развитию патологии способствовала грибковая инфекция, в случае с поражением артерий и вен под это определение попадают все аневризмы, в генезе которых лежит поражение тканей бактериями, грибами или другими возбудителями, а характеристика патологии, описанная данным термином на этапе его появления не подразумевала определения этиологии, о чем будет сказано позднее.

В соответствии с данными Lepidi и соавт. [11, 12], патогенез поражения сосудистой стенки в случае инфекций начинается с транслокации инфекционного воспаления с соседних тканей и органов. При аневризмах аорты – переход инфекции с тканей бронхов или перибронхиального пространства, средостения или позвоночника при остеомиелитах, при аневризмах магистральных или периферических артерий и ветвей – транслокация инфекции с окружающих тканей при локальном гнойном или воспалительном процессе, в том числе при инфекции ЖКТ.



Явления развития инфекционных (микотических) аневризм были описаны в 1851 и 1853 годах L. Koch и J. Tufnell. Обнаруженные специалистами расширения периферических артерий, а также интрамуральные абсцессы были расценены как инфекционные. Уильям Ослер в 1885 году описал случай выявления грибовидных выпячиваний (или наростов) на внутренней поверхности аорты пациента, умершего от ее разрыва. И хотя генез описанных до 1885 года случаев определен как инфекционный, термин «микотическая аневризма» ввел именно Уильям Ослер. Однако, как и было сказано ранее, в основу данного термина он заложил не происхождение аневризмы, а ее морфологию – грибовидное (микотическое) выпячивание и форму наростов.

На сегодняшний момент на долю инфекционных приходится около 2% всех выявленных случаев аневризм, среди которых при условии наличия поражения интимы сосуда атеросклерозом широко распространены инфекционные агенты, способные быстро генерализовываться [1,8]. По данным ряда авторов основными инфекционными агентами, лежащими в основе развития инфекционных аневризм являются стафилококки, стрептококки, грибки, сальмонеллы и хламидии, реже аневризмы могут вызывать трепонемы [1,4,5]. Еще более редкими считаются аневризмы, происходящие от инфекции *Serratia marcescens* или вирусных агентов (Covid-19) [2,3,9,13] Часто развитие инфекционной аневризмы сопровождается первичный или приобретенный иммунологический дефицит и очаги хронической инфекции сердечно-сосудистой системы. По данным Гаибова и соавторов развитию аневризм часто предшествует выявление бактериального эндокардита, служащего источником хронической инфекции. Системные инфекции также с большой вероятностью при наличии сопутствующих благоприятных условий способны служить пусковым агентом развития поражения сосудистой стенки с дальнейшим ее аневризматическим выпячиванием. Так, по данным Максимова и соавторов в исследованиях, и клинических случаях, опубликованных после 2005 годов, приводится информация о частых развитиях васкулярных осложнений магистральных артерий у пациентов с генерализованной сальмонеллезной инфекцией – на их долю приходится до 20% от всех случаев генерализованной инфекцией сальмонелл [4]. Также сосудистые осложнения способны вызывать инфицирование *Clostridium Perfringens*, являющейся, по мнению исследователей, весьма агрессивным инфекционным агентом в отношении повреждении сосудистой стенки Наряду с наиболее распространенными возбудителями (гноеродный стрептококк, пневмококк или стафилококк), микобактерия туберкулеза также способна потенцировать развитие повреждения сосудистой стенки и аневризм, так в работе Хуе J.et al. описываются 3 клинических случая развития псевдоаневризмы аорты на фоне транслокации инфекции из очага туберкулезного поражения участка позвоночного столба и их терапию [14].



На сегодняшний момент лечение воспалительных аневризм всегда подразумевает применение комбинированной терапии. Важность учета всех компонентов патогенеза и этиологии заболевания состоит в потенциальной возможности предотвратить худшее из возможных ее осложнений – перфорацию и разрыв аневризматического мешка. По причине того, что частота этого осложнения составляет, по данным различных исследователей от 10 до 85%, а развитие и увеличение размеров аневризмы на фоне других клинических признаков инфекции протекает бессимптомно, своевременное и полноценное лечение является залогом здоровья и жизни пациента [4]. Основой терапии любой прогрессирующей аневризмы является ее хирургическая коррекция. В случае с инфекционными аневризмами обязательным компонентом также выступает этиологическая и противовоспалительная терапия.

По данным Сусанина Н.В. и соавторов, предпочтение открытого хирургического вмешательства сопряжено с повышением риска развития интраоперационных осложнений: кровотечения, перфорации, ретроградного расслоения стенки артерии (особенно в случае крупных аневризм атеросклеротически измененного отдела аорты) или контаминация инфекционными агентами интактных тканей [6]. С учетом развития эндоваскулярной хирургии на современном этапе – все больше специалистов и лечебно-профилактических учреждений РФ и за рубежом отдают предпочтение малоинвазивным вмешательствам с установкой графт-систем и стентов, минимизирующих риск развития вышеперечисленных осложнений. Эндоваскулярное вмешательство в случае с аневризмами давно стало операцией выбора, потому что кроме безопасности, оно имеет еще ряд преимуществ над открытым вмешательством. Помимо более чем адекватного лечебного эффекта, такая операция не будет сопровождаться высокими нагрузками на организм, значимо снизит длительность послеоперационного постельного режима и сохранит мобильность пациента после выписки.

Антибактериальная терапия служит основой лечения пациента с подтвержденной инфекционной аневризмой. Вне зависимости от локализации, размеров и состояния аневризматического мешка, этиологическая (противобактериальная или противогрибковая) и противовоспалительная терапия начинаются на первых этапах лечения и продолжают до полного выздоровления пациента после операции. Нет четких рекомендаций о продолжительности этиологической (противогрибковой, антибактериальной) терапии в соотношении с операционным этапом. Предоперационная подготовка с применением длительной целевой этиологической терапии может продолжаться, в зависимости от тяжести патологии и степени угрозы жизни пациента до нескольких недель, а послеоперационный курс лечения – сколько угодно долго в зависимости от послеоперационного периода, эффективности оперативного лечения и показателей лабораторных исследований до полной элиминации возбудителя. Обязательный контроль и верификация возбудителя для коррекции антибиотикотерапии – важная часть планирования лечения.



Выводы. Распространенность и сложность верификации микотических аневризм на этапе их появления способно сильно усложнить течение заболевания. Комбинированная терапия – вариант выбора у пациентов с генерализованной инфекцией и случайно верифицированной, либо найденной при целевом исследовании аневризмой какого-либо из отделов аорты, магистральной артерии либо ее ветви. С учетом возрастания частоты выявления аневризм в целом, таковых инфекционного происхождения в частности – необходимость своевременного подбора корректного лечения и решения вопроса о методе сопутствующей хирургической коррекции должны производиться вовремя и с учетом полного объема исследований. Описанные случаи говорят о неэффективности монотерапии и опасности пренебрежения хирургическим вмешательством в угоду проведения объемной антибиотикотерапии – об этом свидетельствуют высокие показатели осложнений и летальных исходов аневризм аорты и крупных артерий, в случае которых не была проведена своевременная коррекция.

Список литературы:

1. Гаибов А.Д., Неъматзода О. Гигантская микотическая аневризма грудной аорты // *Вестник Авиценны*. 2020. № 22 (4). С. 643-649.
2. Емельянов В.Н., Вирко В.А., Беседин А.Д., Андреевский Г.В. COVID-19 и его несоответствие характеристикам патогенов I группы патогенности: сравнительный анализ // *Вестник УГМУ*. 2024. № 3. С. 17-24.
3. Емельянов В.Н., Зоря Ал.И., Глушков А.А. Эпидемиологические особенности антибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода *Serratia* // *Медицина*. 2024. № 12 (3). С. 118-129.
4. Максимов А.В., Терезулов А.Ю., Плотников М.В., Постников А.В. Микотические аневризмы брюшной аорты. Обзор литературы и собственный клинический опыт // *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского*. 2022. № 28 (3). С. 44-55.
5. Новоселов В.С., Квижинадзе Г.Н., Туманова Е.Л., Белоусов С.Р., Смирнова Л.М. Сифилитическая множественная гигантская аневризма аорты // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016. № 4.
6. Сусанин Н.В., Чернявский М.А., Ванюркин А.Г., Власовец А.А., Моисеев К.П. Клинический случай эндоваскулярного лечения ложной аневризмы ягодичной артерии // *ПКиК*. 2022. № 3.
7. Яруллина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И., Салахов М.Х., Хайруллин Р.Н. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы // *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. 2010. № 1.



8. Fielder J., Miriti K., Bird P. *Mycotic aneurysm of the inferior gluteal artery caused by non-typhi Salmonella in a man infected with HIV: a case report. J Med Case Rep.* 2010. № 4. 273 p.
9. Gaballa S., Hlaing K. *A Rare Case of Serratia marcescens Causing Mycotic Aneurysm and Septic Emboli in Intravenous Drug User. Cureus.* 2020. № 12.
10. Kasashima F., Kawakami K., Matsumoto Y. *IgG4-related arterial disease. Ann Vasc Diss.* 2018. № 11. P. 72-77
11. Lepidi S. *Is TEVAR a safe approach for the treatment of mycotic thoracic aortic aneurysms? Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019. № 57(2) 247 p. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.08.052>
12. Saeyeldin A.A., Velasquez C.A., Mahmood S.U.B, Brownstein A.J, Zafar M.A., Ziganshin B.A. *Thoracic aortic aneurysm: Unlocking the «silent killer» secrets. Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. № 67(1). P. 1-11. URL: <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0874-x>
13. Syed M.H., Wheatcroft M., Marcuzzi D., Hennessey H., Mohammad Q. *Management of a Mycotic Aneurysm in a Patient with COVID-19: A Case Report // Medicina.* 2021. № 57. 20 p.
14. Xue J., Yao Y., Liu L. *Treatment of tuberculous aortic pseudoaneurysm associated with vertebral tuberculosis: A case series and a literature review // Medicine (Baltimore).* 2018. № 97(15). 382 c. DOI:<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010382> (<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010382>).

К ВОПРОСУ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА

Гаврилюк Т.В.¹, Ласкин А.В.^{1,2}, Саулевич А.В.¹, Доду К.К.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

²ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
медицинский педиатрический университет» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В статье рассмотрены основные сведения о распространении эхинококкоза в Российской Федерации в настоящее время, рассматриваются способы лечения пациентов с эхинококкозами, обращается внимание на необходимость, в том числе экспериментальных исследований по оценке эффективности антигельминтных препаратов.

Ключевые слова: эхинококкозы, лечение, антигельминтные препараты.

Введение. Эхинококкозы продолжают оставаться актуальной проблемой Российской Федерации. Течение болезни при данных нозологиях нередко со-



провождается хронизацией процесса и необратимыми осложнениями, приводящими к инвалидности, а в ряде случаев заканчивается летальными исходами. Всего в 2023 г. зарегистрировано 494 случая эхинококкоза и 66 случаев альвеококкоза, летальным исходом заболевание закончилось в 3 случаях [1]. С учетом текущей экономической ситуации все большую долю среди заболевших могут составлять завозные случаи у трудовых мигрантов, новых граждан и членов их семей. Лидерами среди всех приехавших в страну трудовых мигрантов в последние годы стали граждане Узбекистана, Таджикистана и Киргизии, т.е. стран, где заболеваемость эхинококкозом традиционно высока, причем длительный бессимптомный период течения заболевания осложняет эпидемиологический мониторинг и требует современных и квалифицированных методов инструментального и клинико-лабораторного обследования, а также подбора оптимальных способов антипаразитарного лечения [2].

Цель исследования. Изучить актуальную информацию и литературу по теме распространения и способов лечения эхинококкозов в РФ в настоящее время.

Материалы и методы. Проводился поиск и анализ передовых статей за последние годы на тему ситуации с эхинококкозами в РФ и способов их консервативного лечения.

Результаты и обсуждение. Основным методом лечения эхинококкозов до настоящего времени остается хирургический, возможности которого резко ограничены в случаях запущенной или множественной инвазии [3]. Первые попытки разработки метода специфической химиотерапии ларвальных эхинококкозов на основе мебендазола – препарата группы карбаматбензимидазолов, были предприняты в конце 80-х годов. Позже широкое клиническое применение получил структурный аналог мебендазола – альбендазол. Недостаточная эффективность обоих препаратов перорального применения были связаны с относительно низкой их биодоступностью [4]. Рядом авторов установлена большая чувствительность паразита к мебендазолу, чем к альбендазолу. Однако многими исследователями показано, что мебендазол проявил большую токсичность и меньшую эффективность при цистном эхинококкозе и альвеококкозе. Попытки повысить биодоступность этих препаратов путем создания экспериментальных масляных лекарственных форм не дали ожидаемых результатов. Существует еще одно противогельминтное средство – празиквантел, однако, по мнению ряда исследователей, одного этого препарата недостаточно в качестве монотерапии эхинококкоза печени.

На сегодняшний день у хирургов и паразитологов отсутствуют единые подходы к лечебной тактике ведения пациентов с эхинококкозов. Появление в клинической практике лекарственной терапии препаратами антигельминтного действия группы карбаматбензимидазолов снизило потребность в агрессивных хирургических вмешательствах на начальных стадиях паразитарного процесса. Однако до сих пор нет единого мнения, в каких случаях и при каких размерах кист оказывается достаточным применение монотерапии карбаматбензимидазолами, а когда необходима комбинация хирургического и терапевтического



методов лечения. По данным ряда авторов, основными причинами неэффективности монотерапии является как невозможность проведения полноценного курса альбендазолом в связи с развивающимся токсическим гепатитом, так и выраженным полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации альбендазола. Вместе с тем, ряд авторов отмечает, что после оперативного вмешательства, не сопровождающегося последующим проведением терапии карбаматбензимидазолами, нередко развиваются рецидивы [5].

Вывод. Таким образом, сохраняется потребность в проведении дальнейших исследований с целью изучения эффективности альбендазола и празиквантела, воздействующих на кисты различных размеров, в том числе и на экспериментальных моделях эхинококка и обоснование необходимости и длительности курса терапии этими препаратами.

Список литературы:

1. Ветшев П.С. Абсцессы и кисты печени. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: Вести, 2005. С. 414-30.
2. Ермакова Л.А., Черникова М.П., Козлов С.С. Эпидемиологические аспекты эхинококкозов в Российской Федерации // Журнал инфектологии. 2023. Т. 15, № 2. 41 с.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.
4. Черникова Е.А., Ермакова Л.А., Козлов С.С. Эхинококкозы: подходы к лечению // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014. № 1(6). С. 52-56.
5. Daniel-Mwambete K., Torrado S., Cuesta-Bandera C., Ponce-Gordo F. The effect of solubilization on the oral bioavailability of three benzimidazole carbamate drugs. *International journal of pharmaceutics*. 2004. № 272 (1-2), P. 29-36.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРИБКОВЫХ КЕРАТИТОВ

Гасанов Р.Р., Глушков А.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. На сегодняшний день лечение воспалительных заболеваний глаза в большинстве своем проводится по устоявшимся стандартам лечения, не являются исключением и кератиты. Являя собой заболевание воспалительно-



го характера, зачастую препаратами выбора становятся топические глюкокортикостероиды в сочетании с антибактериальной терапией. Однако, применение вышеупомянутых групп препаратов при неизвестной неуточненной этиологии может не дать необходимого лечебного эффекта, а иногда и во все отягчить клиническую картину, приводя к осложнениям. Необоснованное применение глюкокортикостероидов при грибковых кератитах может привести к развитию язвы роговицы, ее возможной перфорации, а также к инфицированию более глубоких структур глазного яблока. Известно, что борьба с грибковыми инфекциями имеет более длительное течение и сопровождается более длительной противогрибковой терапией, которая требует эффективного патогенетического лечения. На сегодняшний день одним из современных эффективных методов патогенетического лечения при грибковых кератитах является фотодинамическая терапия.

Ключевые слова: *грибковый кератит, грибковая язва роговицы, фотодинамическая терапия, противогрибковая терапия, инфекции роговицы.*

Цель исследования. Представить и кратко обсудить актуальную информацию о применении фотодинамической терапии при лечении грибковых кератитов.

Материалы и методы. Анализ и структуризация данных из зарубежных и отечественных научных статей различных авторов. Анализ научных публикаций проводился по данным электронных баз PubMed, Medliene, Web of Science, e-Library. Поиск литературных источников выполнялся по ключевым словам: «antifungal photodynamic therapy», «fungal keratitis», «противогрибковая фотодинамическая терапия», «грибковый кератит».

Результаты и обсуждение. Грибковые кератиты (ГК), также известные как кератомикозы) – группа инфекционных воспалительных заболеваний роговицы, характеризующихся ее грибковым поражением. Грибковая этиология данной группы заболеваний довольно разнообразна, тем не менее в различных источниках выделяют основные возбудители, которые наиболее часто ассоциируют с данной группой заболеваний: нитчатые грибы – *Aspergillus*, *Fusarium* и *Curvularia*; и дрожжеподобные грибы рода *Candida* [1].

В современных реалиях вопрос лечения грибковых кератитов остается актуальным за счет относительной редкости заболевания и, иногда, невозможности оказания адекватной офтальмологической помощи в связи с временем, затрачиваемым на микробиологические исследования. Более того, недоступность некультуральных методов диагностики для большинства специалистов приводит к развитию осложнений вплоть до потери зрительных функций, а в редких случаях даже до потери органа зрения в целом. В связи с особенностями ведения грибковой инфекции, даже при установленной этиологии заболевания (противомикробная терапия и особенности эрадикации этиологического фактора), потенциально эффективным методом лечения является фотодинамическая терапия.



В основе патогенеза всех ГК лежат одни или несколько нарушений в защитной системе роговицы: повреждение ее эпителиального барьера, нарушение стабильности и свойств слезной пленки, отсутствие правильного смыкания век и (или) нарушение мигательных движений. Патогенез грибкового поражения роговицы ассоциирован не только с прямым повреждением структуры роговицы (в результате травмы или заболевания, в том числе инфекционного другой этиологии), но и в результате повреждения, связанного с инфильтрацией тканей роговицы лейкоцитами. Дополнительно присоединению грибковой инфекции могут способствовать ослабленные в результате приема лекарственных средств местные защитные механизмы. Так в результате применения (ГКС) ингибируется транскрипция провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в свою очередь подавляет деятельность макрофагов и снижает адгезивные свойства нейтрофилов, позволяя грибковым агентам произвести адгезию и инвазию [2].

Одними из отягчающих диагностику особенностей грибковых кератитов является отсутствие выраженных и однозначно патогномоничных признаков, которые бы позволяли достоверно дифференцировать ГК от кератитов другой этиологии без применения микробиологических методов исследования, а также медленное развитие симптоматики заболевания. Данные особенности в свою очередь приводят к позднему началу этиотропной терапии, что, несомненно, увеличивает риск развития осложнений основного заболевания и способствует необратимым изменениям в тканях роговицы, которые в отдаленной перспективе могут потребовать хирургического лечения [2, 3].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это современный метод лечения с применением фотосенсибилизатора (ФС), лечебный эффект которого производится в результате взаимодействия его с излучением с определенной длиной волны. Под действием энергии излучения ФС переходит в триплетное состояние. В результате воздействия излучения запускается каскад фотохимических реакций, образование свободных радикалов. ФС, вступая в реакцию с молекулярным кислородом, образует синглетные формы кислорода, которые обладают выраженным цитотоксическим эффектом.

Изучение применения фотодинамической терапии ФДТ с целью лечения кератомикозов проводится довольно продолжительное время. Так, известны эксперименты применения фотосенсибилизаторов с целью проведения ФДТ уже с начала прошлого десятилетия. Однако, работ, посвященных клиническому применению противогрибковой ФДТ, на сегодняшний день в научной литературе представлено крайне мало. Подавляющее большинство исследований проводятся *in vitro* или *in vivo* на лабораторных животных и посвящены эффективности различных протоколов с разными фотосенсибилизаторами, длительностью экспозиции, характеристиками светового пучка и длительностью его воздействия против отдельных видов грибов и биопленок. В исследовании



Зборовской (2011 год) рассмотрено применение ФДТ при грибковых кератитах *in vivo* на кроликах. В качестве модели грибкового кератита использована модифицированная модель W. Behrens-Baumann. Грибковой культурой, избранной для эксперимента, выступил грибок *Candida albicans*. В рамках эксперимента сформирована контрольная группа (16 глаз), которая получала стандартную схему лечения и экспериментальная группа (16 глаз), получавшая стандартную местную противовоспалительную терапию в сочетании с противогрибковой ФДТ с применением 0,1% раствора метиленового синего, экспозицией в 10 минут и последующим облучением диодным лазером красного цвета с длиной волны 630 нм длительностью 3 минуты. В результате исследования отмечена меньшая длительность течения заболевания у экспериментальной группы меньше в сравнении с контрольной группой, в частности, у кроликов со средней степенью тяжести длительность течения заболевания была вдвое меньше, чем у кроликов контрольной группы с соответствующей степенью тяжести; у кроликов с тяжелой степенью тяжести в экспериментальной группе выздоровление было достигнуто на 7 дней раньше, чем у контрольной группы. Более того, состояние оптических сред глаза было лучше у экспериментальной группы, нежели чем у контрольной. Результаты эксперименты позволяют сделать заключение об эффективности применения ФДТ *in vivo* [4].

Позднее, в 2016 году, Зборовской и Дороховой опубликовано исследование с применение ФДТ уже в клинической практике. Исследование было посвящено переходу от экспериментального подхода к применению ФДТ (на вышеупомянутой экспериментальной модели) при ГК к непосредственному введению его использования в клиническую практику. В качестве фотосенсибилизатора, как и в эксперименте от 2011 года, был использован раствор метиленового синего в концентрации 0,1%. Исследование проводилось в несколько этапов: *in vitro*, *in vivo*, клиническое применение. Наибольший научный и практический интерес представлял этап клинического применения, который заключался в применении ФДТ у пациентов с тяжелыми грибковыми кератитами (за тяжелую степень принимались пациенты с площадью поражения роговицы более 50% и сохранностью обсемененности более 1 месяца, несмотря на проводимую терапию). В исследовании приняло участие 35 пациентов (35 глаз) различных возрастных групп. Контрольная группа составила 17 пациентов и получала стандартное медикаментозное лечение; экспериментальная группа составила 18 пациентов, которые получали стандартное медикаментозное лечение в сочетании с ФДТ. Время экспозиции света составила 3 минуты, использован низкоэнергетический лазер с длиной волны 630-670 нм. Сеансы ФДТ рассчитывались индивидуально в зависимости от обсемененности – до отсутствия обсемененности сеансы приводились каждый день, после достижения ее отсутствия – через день. Среднее количество сеансов составило 10-15 дней. Результаты клинического применения



показали, что отсутствие обсемененности у 13 пациентов экспериментальной группы наблюдалась уже на седьмой день применения ФДТ, а через две недели – и у остальных в экспериментальной группе пациентов, в то время как в контрольной группе отсутствие обсемененности грибковым агентом было достигнуто только спустя полтора месяца терапии. Помимо более быстрого устранения грибкового агента также отмечается более высокая скорость репаративных процессов роговицы у пациентов экспериментальной группы: на 84-е сутки наблюдения пациентов с эрозией роговицы менее 50% в экспериментальной группе составили 78,4%, в то время как в контрольной группе – 41,3%. Основываясь на объективных данных исследования, ФДТ показывает себя достаточно эффективным в лечении грибковых кератитов в комбинации со стандартными методами лечения, позволяя сократить сроки лечения и помогая достичь клинически значимых динамических результатов в более короткие сроки, чем при стандартных методах лечения [5].

В 2017 году Amescua был представлен клинический случай успешного применения противогрибковой ФДТ с помощью бенгальского розового в лечении агрессивного полирезистентного *Fusarium keratoplasicum* у пациента 56 лет после неэффективной консервативной терапии в течение 7 недель и прогрессировании заболевания. После первого сеанса ФДТ с применением 0,1% раствора бенгальского розового, экспозицией в 30 минут и облучением зеленым светом в течение 15 минут авторы отмечают разрешение болевого синдрома через 36 часов и уменьшение инфильтрации роговицы в течение 2 недель. Через 4 месяца после начала ФДТ было отмечено уменьшение неоваскуляризации и рубцевания роговицы при отсутствии каких-либо других побочных эффектов, а еще через 4 месяца отмечена полное выздоровление [6].

В исследовании Naranjo (2019 год) было описано применение противогрибковой ФДТ с использованием 0,1% раствора бенгальского розового, экспозицией на 30 минут и облучением пучком зеленого света мощностью 6 мВт/см² в течение 15 минут. Исследуемая группа включала 18 пациентов, у которых ввиду неэффективности консервативного лечения было показано проведение кератопластики, перед которой было принято решение о проведении ФДТ. Коллектив авторов показал, что у 72% пациентов лечение оказалось эффективным: пациентам удалось избежать проведения кератопластики, среднее время полного клинического разрешения составило в среднем 46,9 дней. Авторами был сделан вывод об эффективности и безопасности применения бенгальского розового в лечении грибковых кератитов [7].

В период с 2019 по 2022 годы в пандемию новой коронавирусной инфекции особенно остро возрос интерес к лечению грибковых инфекций, когда большинству пациентов назначалась системная противовоспалительная терапия ГКС, провоцируя дополнительную иммуносупрессию, способствующую развитию грибковой инфекции различных локализаций у заранее иммуно-



компрометированных пациентов [8, 9]. Использование классических препаратов обладающих фунгицидной и фунгиостатической активностью не всегда приводило к эффективной терапии, в результате чего многие специалисты стали применять фотодинамическую терапию. В результате накопление опыта в применении новых методов лечения не только положительно сказалось на самих пациентах, но и способствовало улучшению результатов лечения грибковых поражений не только в офтальмологии, но и в других клинических специальностях [10].

Выводы. Согласно данным научной литературы, противогрибковая ФДТ оказывает фунгицидный эффект против основных возбудителей грибковых кератитов, а также способствует излечению агрессивных и имеющих множественную лекарственную устойчивость видов грибов. Несмотря на небольшое количество на данный момент исследований, посвященных клиническому применению противогрибковой ФДТ, имеющиеся результаты свидетельствуют об эффективности данного метода и диктуют необходимость дальнейших исследований в этой области для более широкого внедрения в клиническую практику. Ввиду того, что грибковые кератиты являются редкостью, применение ФДТ может способствовать улучшению взаимодействия врачей разных специальностей, не имеющего большого опыта в лечении грибковой инфекции, особенно в эпоху множественной резистентности современных возбудителей.

Список литературы:

1. Бельская К.И., Обрубов А.С. Патогенез и клинические особенности течения грибковых кератитов (обзор литературы) // Офтальмология. 2021. Т. 18, №. 1. С. 12-19.
2. Емельянов В.Н., Вирко В.А., Андреевский Г.В. [и др.] COVID-19 и его несоответствие характеристикам патогенов I группы патогенности: сравнительный анализ // Вестник УГМУ. 2024. №. 3. С. 17–24
3. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Товпеко Д.В. [и др.] К вопросу об экономической значимости заболеваемости болезнями органов дыхания // Журнал МедиАль. 2020. № 1(25). С. 47.
4. Зборовская А.В. Фотодинамическая терапия с использованием метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора при лечении грибкового кератита // Офтальмологічний журнал. 2011. №. 2. С. 54-58.
5. Зборовская А.В., Дорохова А.Э. Фотодинамическая терапия в лечении грибковых кератитов – от исследований «in vitro» к клинической практике // От редакции. – 2016. – С. 126.
6. Кузин А.А., Емельянов В.Н., Губанов А.П. [и др.] Новое программное обеспечение для эпидемиологического мониторинга заболеваемости военнослужащих курсантов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. № 51. С. 92-93.



7. Шиловских О.В., Пономарев В.О., Тимофеев В.Л. Грибковый кератит. Часть 2. Диагностика и лечение // *Офтальмология*. 2023. Vol. 20, №. 4. P. 593-600.
8. Amescua G. Rose bengal photodynamic antimicrobial therapy: a novel treatment for resistant fusarium keratitis // *Cornea*. 2017. Vol. 36, №. 9. P. 1141-1144.
9. Colby K., Dana R. (ed.). *Foundations of corneal disease: past, present and future*. // Springer Nature, 2019.
10. Naranjo A. Rose Bengal photodynamic antimicrobial therapy (RB-PDAT) for patients with progressive infectious keratitis: A pilot clinical study // *Am. J. Ophthalmol.* 2019. Vol. 208. P. 387-396.

ГРИПП А СЕЗОННЫЕ (H1N1, H3N2) И ПАНДЕМИЧЕСКИЙ (H1N1) У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛАБОРАТОРНОЙ ВЕРИФИКАЦИИ

Гришин И.С., Передельский Е.В., Шарабханов В.В., Львов Н.И.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В исследовании сравнили демографические характеристики пациентов с сезонными гриппами A(H1N1)s, A(H3N2)s и пандемическим гриппом A(H1N1)pdm, долю охвата специфической профилактикой среди госпитализированных, частоту использования различных методов лабораторной верификации, частоту, длительность и выраженность основных синдромов гриппа, а также осложнений.

Показано, что у преморбидно здоровых пациентов молодого возраста из организованных коллективах с широким охватом специфической профилактикой гриппозными вакцинами течение гриппа А, вызванное разными серотипами вируса, существенно не различалось.

Ключевые слова: грипп A(H1N1) сезонный, грипп A(H1N1) пандемический, клиническая картина, лабораторная верификация, особенности.

Грипп – острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами гриппа типов А и В, которые передаются воздушным механизмом заражения (воздушно-капельным путем передачи), поражают эпителиальные клетки дыхательных путей и эндотелий сосудов. Клиническая картина типичной клинической формы за-



болевания характеризуется общими инфекционными синдромами и синдромами поражения респираторного тракта [5]. В отличие от возбудителей других ОРВИ вирусы гриппа отличаются высокой мутационной изменчивостью, что определяет появление новых штаммов, относительной необходимостью обновления штаммового состава гриппозных вакцин, повторные в течении жизни заболевания. Сама заболеваемость гриппом носит ярко выраженный сезонный (зимне-весенний) характер, которая носит эпидемический и пандемический характер. В отличие сезонных подъемов заболеваемости гриппа, пандемии характеризуются моноэтиологичностью (вызываются вирусами гриппа типа А, вытесняют конкурентные вирусы гриппа), весенне-летней первичной волной (повторные волны характеризуются обычной зимне-весенней сезонностью), повышением заболеваемости во всех возрастных группах, увеличением доли тяжелой степени тяжести, осложненного специфическим поражением легких течения, критических состояний и летальных исходов [1, 3, 5]. В организованных коллективах молодых людей с высоким охватом специфической профилактикой гриппозными вакцинами заболевание с эпидемиологической точки зрения также может носить эпидемический характер, но клинические характеристики пандемического гриппа могут не соответствовать заявленным в целом для популяции.

Цель исследования. Оценить клиническую картину, частоту осложнений гриппа А(Н1N1) pdm в пандемический и постпандемический период и гриппа сезонного А(Н1N1)s (в допандемический по гриппу период) и сравнить с клинической картиной сезонного гриппа А(Н3N2).

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезней пациентов с верифицированным диагнозом грипп А(Н1N1)s, гриппа А(Н1N1)pdm и гриппом А(Н3N2)s. Диагноз «Грипп» верифицировали с помощью вирусологических (ПЦР, вирусовыделение) и серологических (РТГА, ИФА IgM и IgG) [4, 6]. Биологический материал забирали со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки при поступлении в стационар. Кровь (парные сыворотки) для серологических исследований (РТГА, ИФА) забирали при поступлении и выписке из стационара. Из исследования исключали случаи сочетанной с гриппом ОРВИ другой этиологии.

Достоверность различия частоты встречаемости случая определяли по критерию χ^2 Пирсона, а средней и стандартного отклонения от средней ($Mx \pm SD$) – по t-критерию Стьюдента, при уровне значимости $p < 0,05$, соответственно.

Результаты и обсуждение. Всего за эпидемические сезоны 1997-2020 гг. грипп А верифицирован различными лабораторными методами у 1 232 пациентов. Из них грипп А(Н1N1)s верифицирован у 417 (33,8%), грипп А(Н1N1) pdm – у 151 (12,3%), грипп А(Н3N2) – у 664 (53,9%) пациентов. По результатам лабораторной верификации ретроспективно были сформированы 3 группы сравнения. Демографическая характеристика, доля вакцинированных пациен-



тов и охват различными методами лабораторной верификации гриппа в сравниваемых группах представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, сравниваемые группы были сопоставимы по полу, охвату (%) специфической профилактикой гриппозными вакцинами. Обращает на себя внимание, что пациенты с гриппом А(Н1N1)pdm и А(Н3N2)s достоверно раньше поступали на стационарное лечение, чем пациенты с сезонным гриппом А(Н1N1) ($1,8 \pm 1,18$ и $1,9 \pm 1,39$ дней, соответственно, против $2,3 \pm 2,17$ дней, $p < 0,05$). Вероятно это связано с более легким течением начального периода сезонного гриппа А(Н1N1)s.

Таблица 1.

Демографическая характеристика обследованных пациентов, срок поступления, охват специфической профилактики и методами лабораторной верификации гриппа

Критерий	Грипп А(Н1N1)s (n=417)	Грипп А(Н1N1)pdm (n=151)	Грипп А(Н3N2) (n=664)	p<0,05		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Эпидемические сезоны	1997-2009	2009-2019	1997-2019	-	-	-
Возраст, лет	20,3±6,52	22,5±9,88	19,5±6,07	*	*	-
Пол, м/ж (%)	99%/1%	94%/6%	96%/4%	-	-	-
Профилактика ГВ, % среди госпитализированных	78,2%	77,5%	74,7%	-	-	-
День поступления	2,3±2,17	1,8±1,18	1,9±1,39	*	*	-
Выделение вирусов (КЭ, МДСК)	19,4%	32,5%	16,7%	*	-	*
ПЦР	23,3%	48,3%	38,7%	*	-	-
ИЛМС	12,2%	0,0%	8,1	-	-	-
ИФА Ag	11,3%	0,7%	6,0%	*	-	*
РТГА	37,5%	18,5%	4,7%	*	*	*
ИФА IgM	9,1%	0,0%	9,5%	-	-	-
ИФА IgG	17,8%	1,3%	21,4%	*	-	*

Примечание: * – различие в сравниваемых группах 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 достоверное, $p < 0,05$

В тоже время средний возраст пациентов в группе А(Н1N1)pdm был достоверно больше, чем в группах сравнения 1 и 3. Также следует отметить, что для лабораторной верификации сезонного гриппа А(Н1N1)s и А(Н3N2)s реже использовали современные методы лабораторной диагностики (ПЦР), чаще – ранее рутинные методы вирусологической (ИЛМС, ИФА-Ag) и серологической



(РТГА, ИФА IgM и IgG) диагностики. Это можно объяснить широким внедрением в рутинную практику лабораторной верификации гриппа методом ПЦР с возникновением пандемии гриппа А(Н1N1)pdm и частичным отказом от использования серологических методов исследования [2].

При сравнении клинических особенностей сезонных и пандемического гриппов А достоверных различий в выраженности синдромов общей инфекционной интоксикации (СОИИ) и максимальной лихорадочной реакции в период разгара заболевания, а также частота выявления синдромов поражения респираторного тракта (острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый бронхит) и осложненного (пневмония, синусит, отит) течения в сравниваемых группах молодых людей достоверно не отличалась (таблица 2). Вероятно, это связано с широким охватом специфической профилактики гриппозными вакцинами пациентов из организованных коллективах в сравниваемых группах, а также отсутствием хронических соматических заболеваний, определяющих риск тяжелого течения гриппа, по причине молодого возраста и организацией раннего и активного выявления заболевших и незамедлительной госпитализацией с обязательным назначением селективных противогриппозных препаратов с прямым противовирусным действием [1, 4].

Таблица 2.

Выраженность ($M \pm SD$) общих инфекционных синдромов и частота регистрации (%) респираторных синдромов, а также осложнений при гриппе А(Н1N1)s, гриппа А(Н1N1)pdm и гриппа А(Н3N2)

Синдромы	Грипп А(Н1N1)s (n=417)	Грипп А(Н1N1)pdm (n=151)	Грипп А(Н3N2) (n=664)	P<0,05
	1	2	3	
СОИИ выраженность, (балл)	2,8±1,30	2,9±1,24	2,8±1,39	-
Лихорадка выраженность ($t^{\circ}C_{\max}$)	38,7±0,80	38,9±0,67	38,8±0,76	-
Острый ринит,	69,5%	64,9%	82,4%	-
Острый фарингит	73,4%	70,2%	86,4%	-
Острый ларингит	9,6%	7,9%	7,7%	-
Острый трахеит	15,8%	20,5%	21,2%	-
Острый бронхит	22,5%	18,5%	20,6%	-
Острый кашель	67,6%	65,6%	79,4%	-
Поражение легких	11,8%	9,3%	8,0%	-
Синусит	19,7%	17,2%	21,2%	-
Отит	0,5%	0,7%	1,1%	-

Примечание: * – $p < 0,05$



Длительность ($M \pm SD$, дни) общих инфекционных синдромов (интоксикация, лихорадка) и синдромов поражения респираторного тракта представлена в таблице 3.

Как видно из представленных в таблице 3 данных, у пациентов с сезонным гриппом A(H1N1)s по сравнению с сезонным гриппом A(H3N2)s достоверно дольше сохранялись явления общей инфекционной интоксикации ($4,8 \pm 4,05$ дней против $4,2 \pm 3,58$ дней, $p < 0,05$). У пациентов с гриппом A(H1N1)pdm по сравнению с группами пациентов с гриппом A(H1N1)s и гриппом A(H3N2)s достоверно дольше отмечена длительность фебрильной лихорадки ($3,1 \pm 1,81$ дня против $2,7 \pm 1,70$ и $2,4 \pm 1,58$ дней, соответственно, $p < 0,05$), в то время как общая длительность лихорадки в группах сравнения 1, 2 и 3 достоверно не различались ($4,3 \pm 3,00$, $4,6 \pm 2,24$ и $4,0 \pm 2,88$ дней, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 3.

Длительность ($M \pm SD$, дни) общих инфекционных синдромов и респираторных синдромов при гриппе A(H1N1)s, гриппа A(H1N1)pdm и гриппа A(H3N2)

Синдромы (длительность, дни)	Грипп A(H1N1)s (n=417)	Грипп A(H1N1)pdm (n=151)	Грипп A(H3N2) (n=664)	p<0,05		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
СОИИ	4,8±4,05	4,7±2,84	4,2±3,58	-	*	-
Лихорадка фебрильная	2,7±1,70	3,1±1,81	2,4±1,58	*	-	*
Лихорадка, общая длительность	4,3±3,00	4,6±2,24	4,0±2,88	-	-	-
Острый ринит	6,2±4,33	4,6±2,61	6,0±2,74	*	-	*
Острый фарингит	4,7±3,11	4,1±2,30	4,3±2,61	-	-	-
Острый ларингит	4,9±3,12	4,9±3,45	4,4±2,85	-	-	-
Острый трахеит	4,4±3,14	4,0±3,35	3,6±2,45	-	*	-
Острый бронхит	7,0±5,18	6,8±4,66	6,5±5,18	-	-	-
Острый кашель	6,7±4,78	6,1±4,22	6,4±4,38	-	-	-
Койко-день	9,8±5,82	7,9±5,57	8,9±5,48	*	*	-

Примечание: * – $p < 0,05$

Достоверно большая длительность пребывания пациентов с гриппом A(H1N1)s в стационаре по сравнению с группами пациентов с гриппом A(H1N1)pdm и A(H3N2)s ($9,8 \pm 5,82$ койко-дней против $7,9 \pm 5,57$ и $8,9 \pm 5,48$ койко-дней,



соответственно, $p < 0,05$) вероятно связаны с более поздним поступлением в стационар пациентов 1 группы, а значит более поздним назначением противовирусных препаратов и меньшей их эффективностью.

Для проверки этой гипотезы необходимо оценить клиническую эффективность противовирусных препаратов в зависимости от сроков назначения и серотипа возбудителя.

Выводы.

1. Средний возраст пациентов в группе A(H1N1)pdm был достоверно больше, чем в группах сравнения.

2. Для лабораторной верификации гриппа A(H1N1)pdm достоверно чаще применяли ПЦР и реже методы серологической лабораторной диагностики.

3. Пациенты с гриппом A(H1N1)s достоверно позже поступали на стационарное лечение, чем пациенты с гриппом A(H1N1)pdm и A(H3N2)s (2,3±2,17 дней против 1,8±1,18 и 1,9±1,39 дней, соответственно, $p < 0,05$).

4. Выраженность синдромов общей инфекционной интоксикации и лихорадки, а также частота выявления синдромов поражения респираторного тракта и осложненного течения в сравниваемых группах не различались.

5. Пациенты с гриппом A(H1N1)s достоверно дольше по сравнению с группами больных гриппом A(H1N1)pdm и A(H3N2)s находились на стационарном лечении (9,8±5,82 койко-дней против 7,9±5,57 и 8,9±5,48 койко-дней, соответственно, $p < 0,05$)

Список литературы:

1. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. 2022. 81 с.
2. Еженедельный бюллетень по гриппу. URL: <https://www.influenza.spb.ru>
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. С. 10-63.
4. Львов Н.И., Мальцев О.В., Передельский Е.В. и др. Особенности поражений легких при гриппе A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и гриппе В у пациентов молодого возраста // Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». 2024. С. 59-60.
5. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации (методические рекомендации). М., 2018. 95 с.
6. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (СанПиН 3.3686-21) «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций». URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru>.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Дранников М.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

***Резюме.** Туберкулез остается одной из наиболее распространенных и смертельных болезней органов дыхания, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, накладывая значительное социально-экономическое бремя даже на развитые государства. В последние годы основной проблемой в лечении туберкулеза стало развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ), что значительно осложняет химиотерапию. Эффективность стандартных схем лечения МЛУ не превышает 50%, что подчеркивает необходимость адаптации схем терапии с учетом лекарственной устойчивости возбудителя.*

Несмотря на значительные улучшения в лечении, такие как внедрение бедаквилина, деламанида и других препаратов, а также сокращение сроков лечения до 6 месяцев, проблема сохраняется. Исследования TB-PRACTECAL и ZeNix продемонстрировали высокую эффективность (до 89%) схем на основе бедаквилина, претоманида и линезолида, что позволило улучшить исходы терапии и снизить побочные эффекты. Тем не менее, для успешного контроля над туберкулезом необходимо дальнейшее развитие новых методов лечения и предотвращение устойчивости к новым препаратам.

***Ключевые слова:** туберкулез, терапия, лекарственная устойчивость, бедаквилин, деламанид.*

Цель исследования. Изучение современного состояния проведения лечения больным с ЛУ-ТБ на основе данных литературы и опубликованных исследований.

Материалы и методы. Проведен описательный обзор литературы, направленный на обобщение научных данных о недавних терапевтических достижениях в области ЛУ-ТБ.

Результаты и обсуждение. Болезни органов дыхания, к числу которых относится туберкулез, занимают лидирующие позиции по распространенности и смертности во всем мире. Они накладывают серьезное социально-экономическое бремя, не только в странах с низким уровнем доходов, но и в экономически развитых государствах. Респираторные заболевания оказывают огромное давление на системы здравоохранения, усугубляя финансовые затраты и снижая производительность населения, что в целом подрывает экономическую стабильность даже в высокоразвитых странах. [1]. Высокие показатели заболеваемости и смертности туберкулезом, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, подчеркивают его значимость как глобальной проблемы. Со-



гласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году около 450 тысяч человек во всем мире были инфицированы туберкулезом с лекарственной устойчивостью (ЛУ), и значительное число этих случаев завершилось летальным исходом [2].

Появление во всем мире туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) создало дополнительные трудности для глобальных усилий по борьбе с туберкулезом, поскольку доступны лишь ограниченные варианты лечения, а его результаты зачастую неудовлетворительны. Важно отметить, что основной причиной распространения антибиотикорезистентности, включая устойчивость к туберкулезной палочке, считается нерациональное применение антибактериальных препаратов, особенно в условиях стационарного лечения. Неправильное и чрезмерное назначение антибиотиков приводит к селекции устойчивых штаммов бактерий, что делает лечение инфекционных заболеваний более сложным и менее эффективным [3].

Рост ЛУ-ТБ значительно осложняет проведение химиотерапии, особенно при МЛУ, когда инфекция устойчива как минимум к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину. В таких случаях эффективность лечения снижается до уровня чуть более 50%. Первые массовые вспышки туберкулеза с МЛУ были зафиксированы в США в конце 1980-х – начале 1990-х годов. Эти эпидемии чаще всего затрагивали больных ВИЧ-инфекцией, находившихся в больницах и местах лишения свободы. Впоследствии подобные вспышки наблюдались и в других странах. Встает вопрос о необходимости адаптации схем химиотерапии туберкулеза, с учетом устойчивости возбудителя, а также сочетания заболевания с другими инфекциями и наличием сопутствующих патологий.

Лечение МЛУ прошло значительную эволюцию за последние два десятилетия. Официальное одобрение лечения МЛУ состоялось в 2000 году, когда были рекомендованы стандартизированные или индивидуализированные схемы лечения с использованием инъекций на протяжении 18 месяцев. Стандартизированные схемы применялись ко всем пациентам с МЛУ независимо от результатов анализа на лекарственную чувствительность (ЛЧ), тогда как индивидуализированные схемы строились на основе данных ЛЧ.

В 2006 году ВОЗ пересмотрела рекомендации по лечению МЛУ в ответ на вспышку экстенсивной лекарственной устойчивости туберкулеза ШЛУ в Южной Африке. Этот тип устойчивости включает не только стандартные лекарства, но и дополнительные устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам.

Важным шагом стало включение бедаквилина в 2012 году в схемы лечения, что привело к значительному улучшению исходов терапии у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Это стало первым серьезным достижением в разработке препаратов за 40 лет. Позже в схему были добавлены деламанид и претоманид, расширив арсенал лечения.

В 2016 году ВОЗ одобрила новую 9-12-месячную схему лечения короткого курса, основанную на успешном исследовании, проведенном в Бангладеш, что стало



важным шагом в сокращении сроков терапии. Исследование STREAM подтвердило эффективность этой схемы с частотой излечения 78,1%. Позже, в 2018 году, ВОЗ подтвердила свои рекомендации, ориентируясь на результаты этого исследования.

Существенный прорыв произошел с переходом на полностью оральную терапию с использованием бедаквилина, что позволило отказаться от инъекционных препаратов. В 2019 году был введен более короткий оральный режим с бедаквилином, который сначала использовался в оперативных исследованиях, а затем стал широко применяться в клинической практике [3].

В обновленных рекомендациях по лечению, опубликованных ВОЗ в декабре 2022 года, рекомендуется использовать 6-месячный курс лечения, включающий новый препарат претоманид (разработанный некоммерческой организацией TB Alliance) в сочетании с бедаквилином и линезолидом, с моксифлоксацином или без него (BPaLM и BPaL соответственно), а не 9-месячный или более длительный 18-месячный курс лечения для пациентов с МЛУ. Эти схемы обеспечивают высокую эффективность лечения при снижении продолжительности терапии.

Рекомендация основана на двух основных исследованиях. Во-первых, исследование TB-PRACTECAL показало, что применение схемы BPaL/M на протяжении 6 месяцев дало значительно лучшие результаты – успех лечения составил от 86% до 88%, по сравнению с традиционными схемами, где этот показатель был 52% [4]. Также зафиксированы более низкие уровни неудач в лечении, смертности и невозможности последующего наблюдения. Во-вторых, исследование ZeNix подтвердило высокие показатели успешного лечения при использовании схемы BPaL, где успех достигал 89%, особенно при снижении дозировки линезолида до 600 мг, что также помогло сократить количество побочных эффектов [5].

Выводы. Несмотря на значительный прогресс в лечении туберкулеза с ЛУ, эта болезнь по-прежнему остается серьезной угрозой для общественного здоровья. Хотя разработаны новые стратегии терапии, для улучшения исходов крайне важно назначать правильные препараты конкретным пациентам своевременно. Это возможно только при наличии быстрого и точного диагностического инструментария, который способен удовлетворить растущие потребности здравоохранения. Тем не менее, достигнутые успехи могут быть подорваны развитием резистентности к новым препаратам, особенно к бедаквилину. Это подчеркивает необходимость строгого соблюдения рекомендаций по использованию новых препаратов и схем терапии. Лекарственные средства должны применяться только в строгом соответствии с установленными схемами, чтобы минимизировать риск развития устойчивости в будущем.

Мировому сообществу в области здравоохранения необходимо как можно скорее подготовиться к введению схемы лечения и распространить ее на всех пациентов, соответствующих критериям. Это потребует согласования действий ключевых заинтересованных сторон, обновления национальных рекомендаций, расширения масштабов DST, привлечения пациентов, обучения и подготовки врачей, медицинских работников, а также закупки и распространения препаратов.



Список литературы:

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Глобальный отчет по туберкулезу 2023. Женева: ВОЗ; 2023.
2. Емельянов В.Н., Зоря Ал.И., Глушков А.А. Эпидемиологические особенности антибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода *Serratia* // Медицина. 2024. № 12(3). С. 118-129
3. Кузин А.А., Емельянов В.Н., Губанов А.П. Использование медико-экономического подхода в оценке социально-эпидемиологической значимости болезней органов дыхания // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 74-76.
4. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S. Bedaquiline–pretomanid–linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. 2022. P. 810–23.
5. Conradie F., Diacon A.H., Gubana N. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *New England Journal of Medicine*. 2020. P. 893–902.
6. Dookie N., Ngema S.L., Perumal R. The Changing Paradigm of Drug-Resistant Tuberculosis Treatment: Successes, Pitfalls, and Future Perspectives // *Clinical Microbiology Reviews*. 2022. № 35(4).

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ
ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ
РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ
И ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**

Жданов В.К.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В настоящей статье рассмотрены актуальные сведения об использовании технологий виртуальной реальности (VR) для реабилитации когнитивных функций у пациентов, перенесших острые респираторные заболевания. Кроме того, рассматриваются перспективы использования данных технологий для реабилитации неврологических нарушений и когнитивных функций у пациентов, перенесших инфекционные заболевания, поражающие центральную нервную систему.

Ключевые слова: виртуальная реальность; реабилитация; острые респираторные заболевания, нейроинфекции.



Цель исследования. Оценить динамику восстановления когнитивных функций у пациентов с ОРЗ на разных этапах инфекционного процесса и проверить возможность ускорения их реабилитации с помощью VR-очков, а также изучить актуальную информацию и литературу по теме использования технологий виртуальной реальности для реабилитации неврологических нарушений, тем самым, рассмотреть возможность внедрения инновационных методов VR для ведения реконвалесцентов нейроинфекций.

Материалы и методы. 20 пациентам с ОРЗ средней степени тяжести (мужчины, средний возраст которых составил 19 лет \pm 2 года), которым проводились психометрические тесты (связи чисел, образная память, кольца Ландольта), использовались VR-очки и контроллеры Oculus Quest 2. Применялись методы непараметрическая статистика (критерий χ^2 , U критерий Манна-Уитни). Проводился поиск и анализ передовых статей за 2018-2023 г. на тему использования технологий виртуальной реальности в медицине, в частности для лечения и реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями.

Результаты и обсуждение. Наибольший интерес к использованию технологий виртуальной реальности у инфекционистов вызвал постковидный синдром, так как люди, перенесшие COVID-19, нуждаются в сочетании когнитивной и физической реабилитации, в связи с чем, медицинские работники начали использовать технологии виртуальной реальности вместо традиционных реабилитационных комплексов [1]. Имея сходные нарушения когнитивных функций у больных с острыми респираторными заболеваниями, целесообразно оценить, возможно ли ускорить реабилитацию когнитивных способностей у пациентов, используя VR-технологии?

Дизайн исследования выглядел следующим образом: пациентам при поступлении в стационар на высоте лихорадки предлагалось пройти вышеуказанные психометрические тесты (1-я точка), чтобы оценить исходный уровень когнитивных нарушений в период разгара инфекционного процесса (рис. 1).

С началом периода реконвалесценции (нормализация температуры тела и уменьшение синдрома общей инфекционной интоксикации) пациенты снова проходили те же самые тесты, но в других вариациях (2-я точка), что позволяло оценить промежуточные результаты восстановления когнитивных функций. Далее больные ОРЗ были разделены на две группы (рис. 2). В одну вошли пациенты, которые после прохождения 2-й точки несколько дней играли в видеоигру «Fruit Ninja» с помощью VR-очков и контроллеров, что предполагает собой стимуляцию и тренировку когнитивных движений, их скорости и точности, оптико-пространственной деятельности, кратковременной памяти, продуктивности, устойчивости, переключения и распределения внимания (один сеанс в день по 20 минут 2-3 дня) и, после этого, перед выпиской снова проходили те же психометрические тесты в новых вариациях



(3-я точка), чтобы оценить итоговую динамику. Вторая группа пациентов между 2-й и 3-й точкой не получала сеансов с VR-очками. Результаты тестов в разных точках подсчитывались и сравнивались между собой с помощью вышеуказанных методов непараметрическая статистика (точки 1 и 3; 1 и 2 у всех пациентов, точки 2 и 3 у каждой группы по отдельности).



Рис.1.
Психометрические тесты

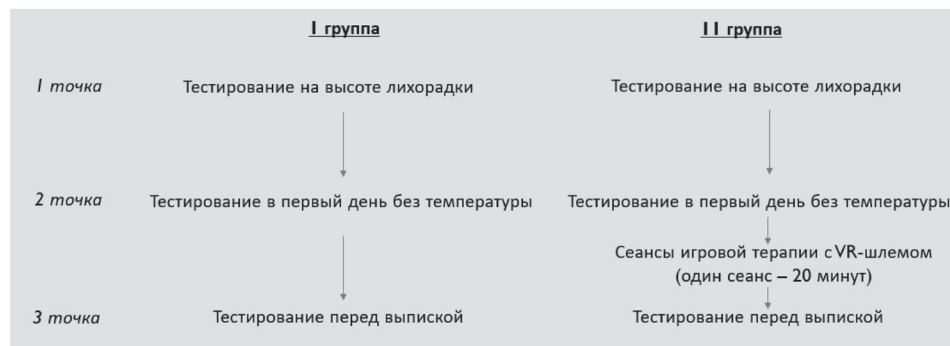


Рис.2.
Схема дизайна исследования



С использованием U критерия Манна–Уитни ($p=0,026$) и критерия χ^2 ($p=0,01$; $\chi^2=6,67$) были выявлены достоверные различия результатов прохождения теста «Связи чисел» в точке 3 между пациентами из группы, получавшей сеансы с VR-очками, и больными ОРЗ, не получавшей такую терапию (рис.3). В первой группе за 30 секунд и менее с тестом справились 5 человек (25%), более 30 секунд – 5 человек (25%); во второй группе с данным тестом за 30 секунд и менее не справился ни один пациент, более 30 секунд тест выполнили 10 человек (50%). Средний показатель прохождения теста в первой группе составил 37 ± 17 сек., во второй – 56 ± 17 сек. По результатам прохождения других тестов и их сравнения между собой у обеих групп пациентов в разных точках достоверных различий не выявлено [2].

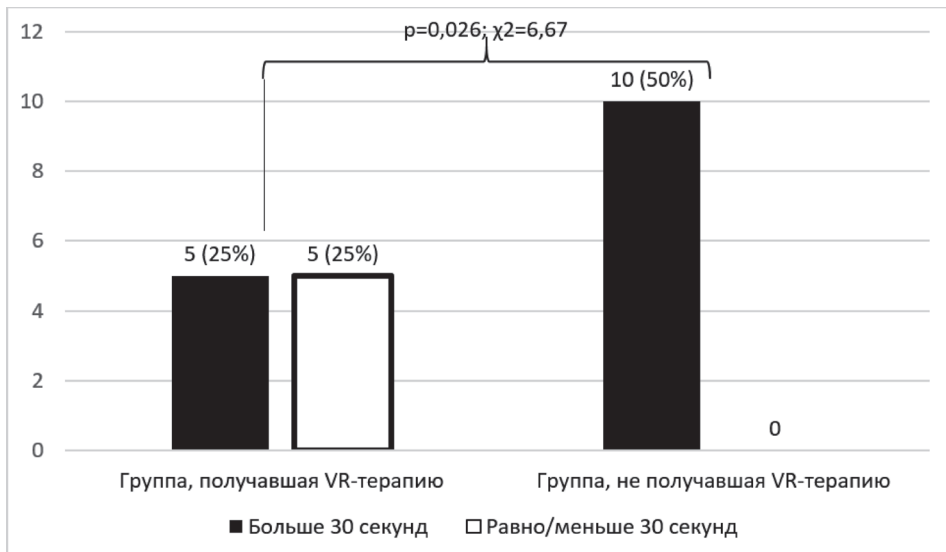


Рис.3.
Тест связи чисел в 3 точке

За последнее время многие исследователи и клиницисты начали использовать виртуальную реальность для внедрения инновационных реабилитационных методов лечения заболеваний нервной системы, улучшения когнитивных и моторных функций пациентов [6]. Так, к примеру, восстановление неврологических функций у лиц, перенесших инсульт, стало самой популярной темой среди неврологов для использования технологий VR. В исследованиях пациентам предлагалось выполнять повседневные задачи в игровой форме в виртуальной среде, играть в различ-



ные игры (каждая из которых направлена на определенную функцию конечности) или бегать на реальной беговой дорожке, одновременно находясь в виртуальном пространстве с помощью VR-очков. Перечисленные занятия сравнивались с классической лечебной физкультурой и показали превосходящие результаты, что показывает их однозначное преимущество над традиционными методами реабилитации моторики [3, 4]. Стимулирование когнитивных функций виртуальной реальностью является не менее актуальным предметом изучения. Так, в исследованиях пациентов, перенесших инсульт, наблюдалось значительное улучшение во многих когнитивных сферах (таких как исполнительные и зрительно-пространственные способности, а также речь, внимание и память) после использования VR-тренировок, а мотивация и вовлеченность в процесс увеличивалась [5].

Инфекционные болезни с поражением ЦНС могут протекать крайне тяжело, приводить к стойкому нарушению функций нервной системы и, в ряде случаев, тяжело поддаваться реабилитации. Принимая во внимание тот факт, что основные неврологические нарушения, которые могут длительно беспокоить и причинять дискомфорт реконвалесценту нейроинфекций (даже после успешно проведенной этиотропной терапии) затрагивают преимущественно двигательную и когнитивную сферу, имеет смысл перенять уже имеющийся опыт использования технологий виртуальной реальности для реабилитации этих сфер и провести собственное исследование, которое может стать новым перспективным способом ведения таких больных для более быстрого и качественного восстановления потерянных и нарушенных функций.

Выводы. Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствовали об улучшении когнитивных функций у пациентов с ОРЗ, проходивших игровую VR-терапию, а мировой опыт использования технологий виртуальной реальности показывает отличные результаты реабилитации не только когнитивных функций, но и моторных, что позволяет рассмотреть перспективность дальнейших исследований с пациентами, перенесшими нейроинфекцию.

Список литературы:

1. Жданов В.К., Мухтаров Р.М., Касьяненко К.В., Козлов К.В. *Возможности технологий виртуальной реальности в терапии и реабилитации пациентов с инфекционными заболеваниями, а также в обучении студентов и медицинских работников по специальности инфекционные болезни* // *Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций, Санкт-Петербург, 07–08 декабря 2023 года. СПб: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. С. 37-40.*
2. Жданов В.К., Козлов К.В. *Возможность использования технологий виртуальной реальности для реабилитации когнитивных функций у пациентов с острыми респираторными заболеваниями* // *Журнал инфектологии. 2024. Т. 16, № 2 S2. 43 с.*



3. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Погонченкова И.В. Способ реабилитации двигательных нарушений в виртуальной среде с выполнением нескольких задач одновременно у пациентов, перенесших ишемический инсульт: № 2023118108: заявл. 10.07.2023: опубл. 18.07.2024 Патент № 2823137 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/103, А61Н 1/00, G06Т 13/40. // заявитель Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»
4. Demeco A., Zola L., Frizziero A., Martini C., Palumbo A., Foresti R., Buccino G., Costantino C.. *Immersive Virtual Reality in Post-Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. Sensors (Basel)*. 2023. № 23(3). P. 1712.
5. Maggio M.G., Latella D., Maresca G., Sciarrone F., Manuli A., Naro A., De Luca R., Calabrò R.S. *Virtual Reality and Cognitive Rehabilitation in People With Stroke: An Overview. J Neurosci Nurs*. 2019. № 51(2). P. 101-105.
6. Tieri G., Morone G., Paolucci S., Iosa M. *Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies // Expert Rev Med Devices*. 2018. № 15(2). P. 107-117.

ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА С ПРИСОЕДИНЕНИЕМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ И ГИПОКСИЧЕСКИ – ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Зизюкина К.С.¹, Саркисян Е.А.^{1,2}, Хохлова А.П.¹,
Миронова В.А.¹, Мушорова Д.М.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9

им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»,

Москва

Резюме. Ранний неонатальный сепсис – значимая причина неонатальной смертности. Экстремально низкая масса тела при рождении, недоношенность – факторы, значительно увеличивающие вероятность развития септического процесса бактериальной этиологии, наложения генерализованной грибковой ин-



фекции, проявления признаков полиорганной недостаточности, системно-воспалительного ответа. Гипоксически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, сочетанная патология неонатального периода, проведение интенсивных реанимационных и оперативных вмешательств осложняет течение генерализованного инфекционного процесса. Недоношенность обуславливает сохранение фетальных коммуникаций и нарушения гемодинамики, что в свою очередь также усугубляет проявления полиорганной недостаточности. Множественные нарушения требуют междисциплинарного подхода и вовлечения множества специалистов в наблюдение новорожденного.

Ключевые слова: *экстремально низкая масса тела, ранний неонатальный сепсис, генерализованная грибковая инфекция.*

Введение. Малый срок гестации, очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождениях – значимых факторах, приводящие к увеличению частоты возникновения инфекционных осложнений у новорожденных. Выявлена обратно пропорциональная зависимость между сроком гестации и массы тела при рождении и вероятностью возникновения генерализованного инфекционного процесса [1]. У глубоко недоношенных детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) заболеваемость неонатальным сепсисом варьирует от 8 до 26 случаев на 1 000 живорождений, а уровень смертности достигает 60-70% [2]. По данным отчетов отечественных крупных перинатальных центров выживаемость недоношенных детей, рожденных на сроке гестации 22 недель составляет – 0-10%, на 23 нед. – 10-35%, 24 нед. – 40-70%. В структуре неонатальной заболеваемости особое место занимают внутриутробные инфекции и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга [3]. Среди факторов, приводящих к генерализации процесса у глубоко недоношенных новорожденных, особую роль играют инфекционные заболевания матери, низкая масса при рождении и гестационный возраст менее 27 недель [4]. Tran NTН et al описывают следующие основные 8 факторов, приводящих к генерализации инфекционного процесса у новорожденных: инфекции половых органов у матери в третьем триместре, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) во время беременности, артериальную гипертензию во время беременности, недостаточную прибавку массы тела матери, разрыв плодных оболочек ≥ 18 часов, окрашенные меконием околоплодные воды, оценку по шкале Апгар на первой минуте < 7 и гестационный возраст < 34 недель [5]. По данным работы Wei XY et al, предикторами для развития септического процесса у глубоко недоношенных детей являются малый гестационный возраст, необходимость интубации трахеи в родильном зале, окрашенные меконием околоплодные воды, низкий уровень сывороточного альбумина в первый день жизни и хориоамнионит [6]. По данным одного из недавно проведенных мультицентровых исследова-



ний, включающих результаты работы главных перинатальных учреждений Санкт-Петербурга, наиболее значимыми причинами неонатальной смертности у недоношенных детей с ЭНМТ были генерализованные бактериальные инфекции (42%), некротизирующий энтероколит (21%) [7]. Анализируя основных возбудителей неонатальной генерализованной инфекции, наши коллеги часто описывают случаи, вызванные *Streptococcus pneumoniae* [8]. В практике врача-неонатолога бактериальный сепсис нередкое явление, однако нужно помнить о возможном присоединении иной флоры, в частности грибковой, приводящей к осложненному течению болезни и нередко к летальному исходу у глубоко недоношенных новорожденных. Вероятность развития инфекционного кандидоза у новорожденных с ОНМТ составляет от 2,6% до 3,1% и от 10% до 16% у новорожденных с ЭНМТ [1,8]. В мировой научной литературе в последнее время появилось немало работ о факторах риска, этиологических факторах, особенностях течения неонатального сепсиса, как раннего, так и позднего, но совсем мало информации о сочетанном течении бактериальной и грибковой генерализованной инфекции, приводящей к полиорганной недостаточности. Особенно сложно ввести детей с ЭНМТ, так как к инфекционному процессу присоединяется множественная патология неонатального возраста и глубокая незрелость.

Цель исследования. Демонстрация клинического случая течения раннего неонатального сепсиса, вызванного *Staphylococcus epidermidis*, с присоединением генерализованной грибковой инфекции, вызванной *Candida parapsilosis*, у недоношенного новорожденного с экстремально низкой массой тела при рождении с гипоксически-геморрагическим поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Описание клинического случая. Ребенок Д. от матери 32 лет, от 1 беременности, 1 преждевременных оперативных родов на 25 неделе гестации в головном предлежании на фоне тяжелой преэклампсии. Беременность протекала с угрозой прерывания на 14-15 неделе, с 23 недели беременности – одышка, отеки, за 2 дня до родов кашель, озноб. Масса тела при рождении 700 г, длина 30 см, окружности головы 25 см, груди – 23 см, по шкале Апгар оценен 3/5/6 бб. В родильном зале ребенок интубирован, проведена эндотрахеальная инстилляционная экзогенного Сурфактанта, далее аппаратное дыхание, максимальная фракция O₂ во вводимой газовой смеси до 93%. В течение первых суток жизни ребенку потребовалось назначение кардиотонической терапии. Также проводилась коррекция стойкой гипергликемии инсулином, анемии – эритроцитарной взвесью, метаболического ацидоза – бикарбонатом натрия. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью 3 степени, признаками инфекционного токсикоза, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения на фоне глубокой недоношенности. Несмотря на положительный ответ на проведенную терапию в виде смягчения параметров респираторной под-



держки (переход с искусственной вентиляции на спонтанное дыхание с положительным давлением), с первых суток жизни при проведении рентгенографии органов грудной клетки сохранялись инфильтративные тени, снижение пневматизации легочной ткани.

По данным клинического анализа крови определялись анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, преобладание нейтрофилов. Отмечались гипопроотеинемия и гипоальбуминемия, нарушения коагуляции. Микробиологические исследования выявили наличие метициллин-резистентного стафилококка в венозной крови, серологические – возможность перинатального контакта с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, Эбштейна-Барра, микоплазмами.

При проведении дальнейшей инструментальной диагностики отмечалась отрицательная динамика неврологической симптоматики: определялись геморрагические участки в паренхиме головного мозга справа, парциальный тромбоз поперечных синусов, нарастание вентрикуломегалии, возможный блок ликворных путей на уровне выхода из большой цистерны. Ультразвуковые исследования выявили дефект межпредсердной перегородки, функционирование фетальных внутрисердечных коммуникаций, кроме того, описывались изменения экзогенности почечной ткани,

На 18 сутки жизни для оказания специализированной помощи ребенок переведен в многопрофильное учреждение. В отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) детской больницы ребенок поступил с нестабильной сатурацией, выраженными признаками дыхательных расстройств, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения. Обеспечен лечебно-охранительный режим, проводилась респираторная поддержка в виде спонтанного дыхания под положительным давлением, обеспечен центральный венозный доступ. Повторные эпизоды десатурации обусловили интубацию трахеи ребенка и начало проведения искусственной вентиляции легких. На фоне проводимой респираторной поддержки отмечалась тахикардия при беспокойстве. В клинической картине преобладали признаки инфекционного токсикоза и кожно-геморрагического синдрома, синдрома угнетения, чередующегося с периодами возбуждения. С лечебно-диагностической целью выполнена вентрикулярная пункция: обнаружены признаки, соответствующие кровоизлиянию и вентрикулиту.

В первые сутки госпитализации в ОРИТН зарегистрированы генерализованные клонические судороги, купированные проведением противосудорожной терапии. Нарастающая окклюзионная гидроцефалия и внутричерепная гипертензия на фоне внутрижелудочковых кровоизлияний 2-3 степени обусловили проведение серийных внутрижелудочковых пункций. Повторяющиеся генерализованные судороги обусловили коррекцию и усиление противосудорожной терапии.



Активное течение инфекционного генерализованного процесса сопровождалось нарастанием маркеров воспаления, гемодинамической лабильностью, что потребовало коррекции кардиотонической и антибактериальной терапии. В возрасте 1 месяца и 2 дней (постконцептуальный возраст – 29 недель 5 дней) произведена постановка наружного вентрикулярного дренажа.

Ребенок поступил в ОРИТН с анемией (гемоглобин 83 г/л), лейкоцитозом ($15,8 \times 10^6/\text{л}$), преобладанием молодых форм и сегментоядерных нейтрофилов (4%+56%). За время пребывания в ОРИТН отмечалась тромбоцитопения ($37 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($5,2 \times 10^6/\text{л}$), явления цитолиза, холестаза, электролитные нарушения, азотемия, нарастание воспалительных изменений – С-реактивный белок (СРБ) 93,7 г/л. В коагулограмме – признаки гипокоагуляции. Кроме того, определялись младенческая гипогаммаглобулинемия, нарушение клеточного иммунитета.

Клиническая картина заболевания, потребовала проведения повторных микробиологических посевов из разных локусов, проведение серологических исследований. По результатам посевов определялись: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Candida parapsilosis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Антибактериальная и противогрибковая терапия по рекомендациям клинического фармаколога менялась в зависимости от результатов микробиологических посевов и включала: Сульперазон, Азитромицин, Меропенем, Ципрофлоксацин, Максиктам, Метронидазол, Линезолид Цефтазидим/Авибактам, Веллобактин, Полимиксин В, Колистин, Фосфомицин, Тазоцин, Флуконазол, Микафунгин, Амфотерицин В, Вориконазол.

Несмотря на проведенную антибактериальную терапию по результатам бактериальных посевов (третья схема антибактериальной терапии), отмечалась выраженная резистентность к проводимой терапии.

Рентгенологические исследования, проведенные в динамике, выявили наличие инфильтративных изменений в легочной ткани, с «воздушной бронхограммой» и вовлечением интерстициального компонента. При дальнейшем наблюдении в динамике отмечались гиперинфляция и вздутие легочной ткани, во всех отделах множественные лобулярные вздутия до 1-2 мм в диаметре; справа в средне- и нижелатеральном и слева в верхних отделах – буллы, диаметром до 0,4-0,6 см. Газонаполнение петель кишечника при проведении рентгенографии органов брюшной полости не определялось. В захваченных в область интереса костных структурах наблюдалось разрежение костной ткани, определялись переломы диафизов плечевых костей.

Нейровизуализацией оценивались состояние церебральных структур, необходимость проведения нейрохирургических вмешательств, объем проведенных лечебных мероприятий, назначенных неврологом и нейрохирургом. По данным КТ-исследований головного мозга – развитие гидроцефалии с окклюзией на уровне отверстия Мажанди, нарастание вентрикуломегалии.



По данным повторной Эхо-КГ – функционирующие фетальные коммуникации, на фоне серьезной пневмонии, приводящие к развитию легочной гипертензии, потребовавшей проведения соответствующего лечения. С целью контроля, проводимого энтерального питания проведены ультразвуковые исследования органов брюшной полости и почек.

Состояние ребенка волнообразно изменялось. Периоды улучшения сопровождались кратковременными переходами на неинвазивную респираторную поддержку, в периоды ухудшения снова производилась аппаратная искусственная вентиляция легких. Неадекватная оксигенация и серьезные нарушения внешнего дыхания временами требовали перевода на высокочастотную осцилляторную искусственную вентиляцию легких. Для синхронизации аппаратного дыхания и проведения анальгезии, назначались миорелаксанты, наркотические анальгетики. С целью уменьшения выраженности нарушения дыхательной функции проводилась ингаляционная терапия. Прогрессирующая легочная гипертензия потребовала назначения силденафила. Сохраняющийся судорожный синдром обусловил прием противосудорожных препаратов. С целью стабилизации состояния ребенка также проводились заместительные гемотрансфузии, гемостатическая и гормональная терапия, вводился тромбоконтрат, иммуноглобулины. Инфузионная терапия, парентеральное питание, витаминно- и метаболическая терапия проводились согласно возрастным нормам, корректируясь в соответствии с состоянием ребенка на определенный момент.

Попытки энтерального кормления специализированными смесями для недоношенных, начинаемые с минимальных доз, заканчивались назначением энтеральных пауз длительность до 2 недель.

Тяжелое состояние ребенка требовало мультидисциплинарного подхода: ребенок был под строгим наблюдением детского хирурга, кардиолога, клинического фармаколога, в декретированные сроки ребенок был осмотрен офтальмологом, которым была диагностирована ретинопатия недоношенных. 3 ст, рубцовая фаза, ретинальные кровоизлияния, частичный гемофтальм, лагофтальм, нейротрофический кератит, помутнений роговицы. Учитывая течение активного воспалительного процесса со стороны роговицы, препятствующего офтальмоскопии и проведению хирургического лечения ретинопатии недоношенных, рекомендовано интенсивное лечение нейротрофического кератита с определением дальнейшей возможности проведения хирургического лечения.

Ребенок с острым повреждением почек (ОПП), гиперкалиемией, декомпенсированным метаболическим ацидозом, азотемией, олигурией, при сохраненном почечном кровотоке (по данным УЗИ), неоднократно проконсультирован врачами центра неонатальной нефрологии и перитонеального диализа, были внесены коррективы в проводимое лечение. В возрасте 5 мес. и 2 сут., на фоне фактически безрезультатного длительного назначения лазикса, гипотиазида, верошпирона, появились показания к заместительной почечной терапии методом проточного перитонеального диализа.



В дальнейшем состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, в возрасте 6 мес. и 10 сут. вырос уровень внутрибрюшного давления, что потребовало удаления дренажных имплантов и прекращения процедуры перитонеального диализа. При оценке состояния ребенка по шкалам, оценивающим системно-воспалительный ответ организма (pSOFA)- 15 баллов, что свидетельствовало о крайне тяжелом состоянии ребенка. Ребенок находился в коме, проводилась высокочастотная искусственная вентиляция легких, нарушился отток ликвора. Определялись новые переломы плечевых костей на фоне разреженной костной ткани. Состояние ребенка, оцениваемое как терминальное, требовало усиления кардиотонической поддержки, назначения иммуноглобулинов, коррекции антибактериальной терапии, проведения гемотрансфузий и введение тромбоконцентрата.

Однако несмотря на проводимую интенсивную терапию состояние ребенка прогрессивно ухудшалось: в возрасте 6 месяцев и 19 суток на фоне высокочастотной вентиляции 100% кислородом, проведения кардиотонической терапии Адреналином, Допамином, была зарегистрирована асистолия. Проведенные реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 30 минут оказались безрезультатными, констатируется биологическая смерть. При патологоанатомическом вскрытии диагностировано совпадение клинического и патологоанатомического диагноза. Основной причиной смерти явилась генерализованная инфекция, полиорганная недостаточность (двусторонняя полисегментарная серозно-десквамативная пневмония, фибринозный плеврит, продуктивный портальный гепатит, очаговый экссудативный пиелонефрит, очаговый продуктивный интерстициальный панкреатит, очаговый продуктивный лептоменингит, энцефалит). В смывах обнаружен *Staphylococcus epidermidis*.

Обсуждение. Консенсус «Сепсис-3» («Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока») определяет сепсис как органную дисфункцию и дисрегуляцию ответа организма на инфекцию [8,9]. Лишь небольшое количество случаев диагностированного неонатального сепсиса подтверждается положительными посевами патогенных микроорганизмов из крови, по современным данным разных исследователей, от 3 до 42% случаев [8-10].

В 10% случаев грибы рода *Candida* являются причиной нозокомиальной генерализованной грибковой инфекции у детей с ЭНМТ при рождении, находящихся на лечении в условиях ОРИТН [11,12]. Среди новорожденных с ЭНМТ летальность на фоне инфекционного генерализованного кандидоза составляет 34% в сравнении с 14% у данной категории детей без проявлений кандидоза [13,14]. Показатель летальности при кандидемии составляет 20-40%, кандидозном менингите – 50%, а при поражении двух и более органов и/или систем данный показатель может увеличиваться до 57% [15]. По данным литературы, кандидемию выявляют у 37-50% детей в сочетании с кандидозным менингитом. Частота изолированного кандидозного менингита при развитии инвазивного кандидоза у новорожденных достигает 10-20% [16]. Не исключается возмож-



ность интранатальной передачи грибков, также невозможность их верификации при первичных колонизационных исследованиях [17]. Поражение почек диагностируют у 10-35% новорожденных на фоне кандидемии. Поражение почек как правило сопровождается кандидурией и, в ряде случаев, развитием почечной недостаточности [18]. Основными факторами риска развития инвазивных микозов у новорожденных являются: недоношенность (малый вес при рождении (менее 1000г) и малый гестационный возраст (менее 27 недель), наличие центрального венозного катетера (ЦВК), интубация трахеи или постановка других инвазивных устройств (дренажей, катетеров), терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия, особенно цефалоспорины третьего поколения и карбапенемами, проведение полного парентерального питания (ППП), оперативные вмешательства на органах брюшной полости, течение некротизирующего энтероколита (НЭК), использование в терапии антацидов и H₂-блокаторов, наличие кандидозной инфекции у матери во время настоящей беременности и родов [19]. Клиническая картина инфекционного кандидоза неспецифична и имеет признаки воспалительного процесса. Наблюдаются как локальные, так и общие симптомы инфекции. О генерализации инфекции могут свидетельствовать нарастание признаков инфекционного токсикоза вплоть до появления полиорганной недостаточности [20]. В ряде случаев, отмечаются характерные изменения при исследовании спинномозговой жидкости (СМЖ): при умеренном повышении показателей цитоза наблюдается значительное повышение содержания белка. При этом нужно отметить, что содержание белка в ликворе бывает гораздо выше, чем при бактериальном менингите [13,17], что подтверждается исследованием ликвора у описанного ребенка (белок в ликворе - 9,8 г/л, глюкоза 0,5 г/л).

У глубоко недоношенного ребенка, с экстремально низкой массой при рождении, с асфиксией в родах, серьезным гипоксически-геморрагическим поражением головного мозга, приводящим к развитию окклюзионной гидроцефалии, с внутриутробной пневмонией, приводящей к развитию бронхолегочной дисплазии, легочной гипертензии на фоне функционирования фетальных коммуникаций, прогрессировал инфекционный процесс ассоциированный *Staphylococcus epidermidis*, также имело место наложение инвазивной грибковой инфекции, приводящего к полиорганной недостаточности: сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной. Осложнили процесс течения генерализованной инфекции и системно-воспалительного ответа организма глубокая недоношенность и незрелость, иммунодефицитное состояние, проведенные оперативные вмешательства.

Выводы. Ранний неонатальный бактериальный сепсис у детей с экстремально низкой массой при рождении нередко сочетается с генерализованной грибковой инфекцией. Осложняют процесс течения септического процесса гипоксически-геморрагические поражения ЦНС, глубокая незрелость органов и систем, проведенные инвазивные процедуры, обусловленные патологией не-



онатального периода. Проявления полиорганной недостаточности, связанной с генерализованным инфекционным процессом, тяжелым поражением ЦНС, нарушенной гемодинамикой, требует тщательного контроля со стороны большого количества специалистов, постоянного мониторинга витальных функций, подбора терапии с учетом множественной органной дисфункции. Длительное наблюдение ребенка в крайне тяжелом состоянии в пределах одного стационара способствует соблюдению лечебно-охранительного режима, предотвращает возможные ухудшения в дыхательном, гемодинамическом, геморрагическом профиле вследствие повышенной подвижности при транспортировке.

Список литературы:

1. Думова С.В., Кузьмина И.О., Чугунова О.Л., Жогин С.И., Лычагина Д.В., Ни О.Г. и др. Случай раннего неонатального сепсиса, вызванного возбудителем *Streptococcus pneumoniae*. *Детские инфекции*. 2024; 23(2):39-44. DOI:10.22627/2072-8107-2024-23-2-39-44.
2. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснов К.В. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021. 11(2):241-292. DOI: 10.17816/psaic969p.
3. Любасовская Л.А., Припутневич Т.В., Анкирская А.С., Дегтярев Д.Н., Антонов А.Г., Ионов О.В. [и др.] Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013. №3. С. 87-91.
4. Никитина И.В., Ионов О.В., Приходько Н.А. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инвазивных микозов у новорожденных. // *Неонатология*. 2014. №4, С. 64-72.
5. Никитина И.В., Ионов О.В., Приходько Н.А., Припутневич Т.В., Антонов А.Г., Любасовская Л.А. и др. Инвазивные микозы в неонатологии: профилактика, диагностика и терапия. // *Акушерство и гинекология*. 2015. №4, С. 84-90.
6. Обедин А.Н., А.Ю. Васильев, Е.В. Волков. Диагностическая информативность пресепсина и традиционных маркеров в сыворотке крови недоношенных новорожденных при раннем неонатальном сепсисе. *Российские биомедицинские исследования*. 2022. 7(4). С. 68-73. DOI 10.56871/RBR.2022.92.20.010.
7. Приходько Н.А. Совершенствование диагностики, профилактики и лечения инвазивных микозов у недоношенных новорожденных в условиях стационара // Автореф. дис. ... к-та мед. наук. М., 2016.
8. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева. М., 2008. С. 108-110.



9. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. Руководство для врачей. М., 2008:480 стр., ISBN:978-5-9518-0198-2
10. Симаходский А.С., Горелик Ю.В., Горелик К.Д., Иванов С.Л., Лукашова Ю.В. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, – непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности? Вопросы современной педиатрии. 2020. 19 (5). С. 340–345. DOI: 10.15690/vsp.v19i5.2209.
11. Baltogianni M., Giapros V., Dermizaki N. Recent Challenges in Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis in Neonates. *Children (Basel)*. 2024. № 11(10). 1207 с. DOI: 10.3390/children11101207.
12. Bekele K., Bekele F., Edosa D., Mekonnen M., Benayew M. Magnitude and associated factors of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care unit of Northern oromia hospitals, Ethiopia: A multicenter cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022. № 14. P. 103782. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103782.
13. Benjamin D., Stoll B., Fanaroff A., et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; Jan;117(1):84-92. DOI: 10.1542/peds.2004-2292.
14. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:38-52. DOI: 10.1111/1469-0691.12040.
15. Kavurt S, Baş AY, İşleyen F, Durukan Tosun M, Ulubaş Işık D, Demirel N. Short-term outcomes of extremely low birth weight infants in a tertiary neonatal intensive care unit in Türkiye. *Turk J Pediatr*. 2023;65(3):377-386. DOI: 10.24953/turkjped.2022.1021.
16. Singh M., Alsaleem M., Gray C.P. Neonatal Sepsis. 2022 Sep 29. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30285373.
17. Teacoe DA, Cormoş RC, Toma DA, Ştef L, Cucerea M, Muşiu I et al. Congenital Sepsis with *Candida albicans*-A Rare Event in the Neonatal Period: Report of Two Cases and Literature Review. *Microorganisms*. 2024 Sep 10;12(9):1869. DOI: 10.3390/microorganisms12091869. PMID: 39338543; PMCID: PMC11433654.
18. Tran NTH, Tran LC, Tran DL, Nguyen VT, Le MH, Nguyen NTK. Utilizing Predictive Factors as a Screening Tool for Early-Onset Sepsis in Neonates. *Cureus*. 2024 Aug 6;16(8):e66312. DOI: 10.7759/cureus.66312.
19. Walsh E.M., Li SX, Black L.K., Kuzniewicz M. Incremental Cost of Prematurity by Week of Gestational Age. *AJP Rep*. 2019. P. e76-e83. DOI: 10.1055/s-0039-1683934.



20. Wei XY, Zhang J, Hao QF, DU YN, Cheng XY [Establishment of a nomogram model for predicting the risk of early-onset sepsis in very preterm infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2023 Sept 15;25(9):915-922. Chinese. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2302002.
21. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007 May 1;44(9):1187-93. DOI: 10.1086/513196.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Иванов В.С.

Общество с ограниченной ответственностью «РАПИД БИО»,
Москва

Введение. Антибиотикорезистентность является одной из основных проблем здравоохранения XXI века. Широкое использование антибиотиков привело к значительному росту устойчивых штаммов бактерий. Этиотропная терапия, направленная на устранение причин инфекции, становится менее эффективной из-за ограничения числа действующих препаратов. В данной статье рассматриваются современные вызовы и перспективы этиотропной терапии антибиотикорезистентных инфекций.

Цель исследования. Анализ существующих подходов к лечению антибиотикорезистентных инфекций и выявление перспективных направлений для разработки новых терапевтических стратегий.

Материалы и методы. Для исследования использованы данные из клинических испытаний последних 5 лет, проанализированы результаты лечения инфекций, вызванных мультирезистентными микроорганизмами (МРЗО). Применены методы статистической обработки данных и сравнительного анализа.

Результаты и обсуждение.

Таблица 1.

Эффективность различных антибиотиков против МРЗО

Антибиотик	Процент эффективности (%)	Среднее время лечения (дни)
Карбапенемы	60	12
Фторхинолоны	45	15
Тетрациклины	30	18
Полимиксины	75	10

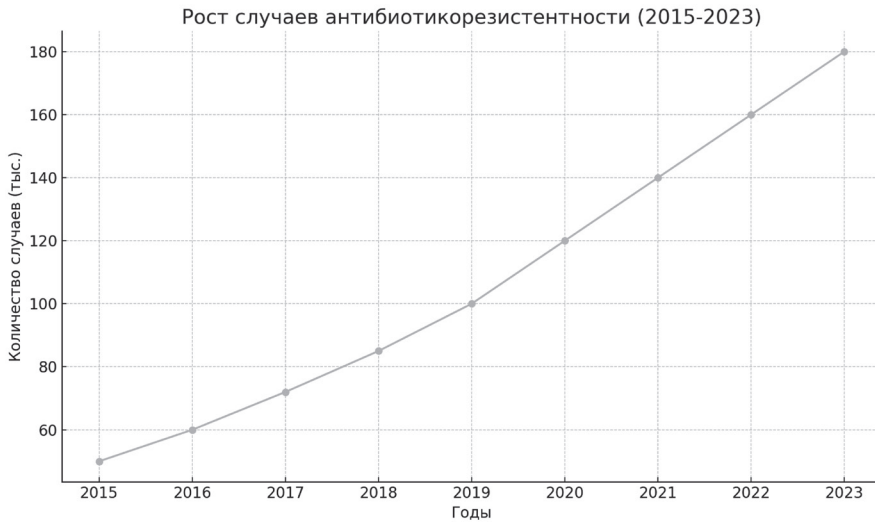


Рис.1.
Рост случаев антибиотикорезистентности (2015-2023)

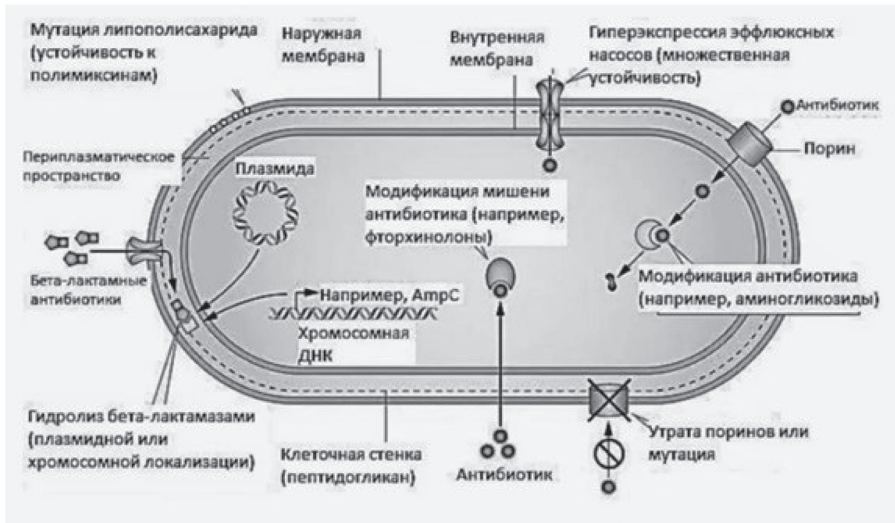


Рис.2.
Механизм антибиотикорезистентности бактерий



Рост числа инфекций, устойчивых к антибиотикам, требует инновационных подходов к лечению. Это может включать использование бактериофагов, комбинаций антибиотиков и новых химических соединений. Однако важно также пересмотреть подходы к назначению антибиотиков, чтобы минимизировать дальнейшее развитие резистентности.

Выводы. Этиотропная терапия антибиотикорезистентных инфекций остается нерешенной проблемой современной медицины. Для эффективного лечения требуется разработка новых стратегий, включая более осторожное использование существующих препаратов и внедрение новых терапевтических агентов.

Список литературы:

1. Иванов А.И., Сидоров В.П. // *Антибиотикорезистентность: вызовы современности.* 2022.
2. Петров Д.Н., Смирнова Е.О. // *Новые методы этиотропной терапии.* 2023.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ВСПЫШКИ

Кан Е.А.¹, Коваленко А.Н.², Рудаков Ю.В.², Шишкин М.К.²

¹Консультативно-диагностическая поликлиника ФГКУ «442 ВКГ» МО РФ,

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Проведен анализ клинической картины и результатов лабораторных исследований у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), поступивших в стационар г. Саратова во время вспышки в 2019 г., установлены особенности течения заболевания на ранних стадиях болезни.

Ключевые слова: хантавирусная инфекция, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клинико-лабораторные особенности, Саратовская область.

Цель исследования. Выявить клинико-лабораторные особенности ГЛПС во время эпидемической вспышки ГЛПС.

Материалы и методы. Проведен анализ клинической картины, результатов лабораторных исследований у 41 пациентов (средний возраст $39 \pm 2,6$ лет; мужчин – 25, женщин – 16), поступивших в городскую больницу №10 г. Сарато-



ва в 2019 г. с предварительным диагнозом ГЛПС. Верификация диагноза ГЛПС проводилась на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов лабораторных исследований, в том числе иммунологическим исследованием методом флюоресцирующих антител, которое полагалось положительным при нарастании титра специфических антител в четыре и более раз в парных сыворотках. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (НК; ВК).

Результаты и обсуждение. Широкое распространение хантавирусной инфекции с тенденцией к постоянному увеличению числа заболевших является актуальной проблемой практического здравоохранения во всем мире [4]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно хантавирусными болезнями болеет до 200 тыс. человек во всем мире, у большинства инфекция протекает в форме ГЛПС [3]. Природные резервуары инфекции отличаются значительным разнообразием, а учащение контактов человека с инфицированными животными в их естественных условиях обитания (посещение рекреационных зон, сельскохозяйственная деятельность, вырубка лесов, освоение новых территорий) способствуют возникновению и распространению хантавирусной болезни в различных климатических зонах, что представляет угрозу серьезного осложнения эпидемиологической ситуации в любой точке мира и в любой момент времени [5]. В Российской Федерации геморрагическая лихорадка с почечным синдромом представляет собой наиболее явную угрозу санитарно-эпидемиологическому благополучию населения, являясь одной из самых распространенных природно-очаговых болезней вирусной этиологии в стране [1]. Саратовская область относится регионом со средним уровнем заболеваемости в Российской Федерации. В 2019 г. в Саратовской области отмечен значительный рост случаев ГЛПС, превысив интенсивный показатель в 21,9 раз по сравнению с аналогичным периодом прошлого года [2]. Большая часть заболевших зарегистрирована на территории г. Саратова. Инфицирование хантавирусом происходило в различных условиях: 31 (75%) человек связывали заражение с посещением природного парка «Кумысная поляна», 5 (12%) пациентов отмечали работы на садово-огородных участках, у остальных 5 (12%) пациентов условия инфицирования не установлены. Заболевание чаще протекало в среднетяжелой форме у 31 (75%) пациентов. Тяжелое течение ГЛПС наблюдалось у 5 (12%) пациентов, легкое – у 5 (12%). Сроки пребывания в стационаре колебались от 10 до 25 суток, в среднем $17 \pm 2,0$ дня. Смертельных исходов в изучаемой группе пациентов не было. Чаще других (90%) болели мужчины трудоспособного и активного возраста (от 20 до 50 лет).

Средний срок обращения за медицинской помощью заболевших ГЛПС составил 4 (2; 6) суток от дебюта первых симптомов. Большинство госпитализированных больных – 38 чел. (92%) доставлено в стационары бригадой скорой медицинской помощи (СМП). Трое пациентов (8%) обратились за медицинской



помощью в поликлинику по месту жительства. В первые 2-5 дней болезни (начальный период) за медицинской помощью обратилось 28 пациента (68%), на 5-8 сутки в период разгара (олигурический период) – 13 чел. (32%). Лихорадочно-интоксикационный синдром, проявлявшийся лихорадкой, выраженной головной болью, миалгиями в начальный период заболевания, отмечен у всех пациентов. Наряду с этими симптомами в дебюте заболевания отмечались следующие проявления: гиперемия лица – 30 чел. (73%), инъектированность сосудов склер – 21 чел. (51%), боль в пояснице – 11 чел. (26%), причем выраженность боли характеризовалась высокой интенсивностью и неэффективностью применения обычных нестероидных противовоспалительных средств. У небольшого количества – 4 пациентов (9%) отмечались боли в области живота, которые сопровождались рвотой, жидким стулом у 2 заболевших (4%). Характерный для ГЛПС геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи в области лица, шеи, боковых поверхностей туловища, на слизистой оболочке мягкого неба, выявлен только у 2 пациентов (4%). Жалобы на снижение остроты зрения («мушки», «туман» и/или двоение перед глазами), боли в глазных яблоках определялись у 4 чел. (9%).

Анализ динамики появления симптомов ГЛПС (день болезни, длительность) показал, что самыми ранними и наиболее постоянными симптомами являлись лихорадка, головная боль и миалгии. Затем, на 3-5 день болезни, появлялись боли в животе, рвота, диспепсия. Практически одновременно с симптомами поражения органов пищеварения развивались симптомы почечной дисфункции (боль в пояснице, олигурия). Признаки поражения сердечно-сосудистой системы (брадикардия, тахикардия, гипотония), нарушения зрения встречались у небольшого количества заболевших ГЛПС. У большого количества заболевших – более чем у 70% больных, в среднем на девятый день болезни, выявлялась полиурия, причем ее появлению не всегда предшествовали уменьшение или отсутствие мочи. Быстрая динамика симптомов и множество синдромов, появляющихся и сменяющих друг друга, отчасти объясняют трудности диагностики ГЛПС и многообразие предварительных диагнозов, однако только в небольшом количестве случаев (5%) в структуре диагнозов направления в сопроводительном талоне СМП были указаны болезни органов дыхания, в частности грипп или другие ОРЗ, пневмонии, бронхиты, заболевания органов желудочно-кишечного тракта (острые кишечные инфекции, вирусный гепатит), лихорадка неясного генеза.

Результаты лабораторных исследований характеризовались вариабельностью в зависимости от стадии заболевания. Так, в период разгара у 18 (43%) пациентов наблюдался лейкоцитоз, у 8 (19%) с палочкоядерным сдвигом; абсолютное количество лейкоцитов в половине случаев составляло 8,6 (4,5-12,8) $10^9/л$. Увеличение СОЭ до 20-40 мм/ч было выявлено у 30 (73%) заболевших. Характерное для ГЛПС снижение тромбоцитов выявлялось у 29 (70%) пациен-



тов. Абсолютные значения тромбоцитов в периферической крови снижались до $90,5 (55,5-122,7) 10^9/\text{л}$ с последующим восстановлением до уровня – $324,0 (295,5-422,2) 10^9/\text{л}$. В биохимическом исследовании крови в период разгара ГЛПС по сравнению с периодом восстановления отмечалось значимое увеличение содержания мочевины ($8,9 (5,0-16,0)$ против $5,8 (3,9-14,0)$, соответственно, ммоль/л) и креатинина ($145,0 (90,0-249,6)$ против $90,0 (70,0-197,7)$, соответственно, мкмоль/л). Отмечалось транзиторное повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТП). Изменения мочевого осадка характеризовались значимым снижением относительной плотности мочи у 18 (44%) пациентов в полиурический период, наличием в период разгара у 28 (68%) пациентов протеинурии (от следового уровня до 5 г/л) в среднем $0,8 (0,1-2,1)$ г/л, гематурией ($3,5 (2,0-9,7)$ в п/з) и лейкоцитурией ($6,0 (3,0-15,0)$ в п/з). В целом мочевой синдром отмечался у 35 (85%) пациентов с ГЛПС.

По данным ультразвукового исследования почек при средне-тяжелом и тяжелом течении ГЛПС у 20 (48%) пациентов выявлялось симметричное увеличение размеров почек и диффузные изменения эхоструктуры их паренхимы. Острое почечное повреждение традиционными методами диагностировалась у 5 (12%) пациентов. Была проведена ретроспективная оценка ОПП по системе критериев KDIGO у исследуемых пациентов. Рассчитанный исходный «базальный» уровень Scr, мкмоль/л, составил $97,8 \pm 3,1$. В период разгара ГЛПС значения Scr, мкмоль/л и рСКФ, мл/мин/м² – составили $259,1 \pm 56,8$ и $52,6 \pm 7,3$ соответственно, в период восстановления – $147,9 \pm 22,5$ и $68,6 \pm 7,6$ соответственно. В результате ОПП определялось у значимо большего количества пациентов (20 (48%) против 5 (12%)), чем при традиционной диагностике ОПН. Причем, более чем у половины из них (51%) отмечалась неолигурическая форма ОПП. При стратификации тяжести ОПП признаки первой стадии выявлены у 3 (7%) пациентов, 2 и 3 стадии – у 14 (34%) и 4 (9%) соответственно. Наряду с этим у пациентов с ГЛПС имеется достаточно выраженный мочевой синдром, чаще всего в виде различной степени выраженности протеинурии и гематурии. Так же было характерно снижение относительной плотности мочи, объясняемое отеком интерстиция и нарушением ее нормального концентрирования. При этом у половины пациентов с ГЛПС уровень креатинина растет в первые же дни заболевания независимо от наличия олигурии и даже на фоне полиурии. Развитие полиурии на фоне роста креатинина объясняется нарушением процессов канальцевой реабсорбции, что характерно для острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН). Известно, что одним из патогенетических механизмом ОТИН является блокада микроциркуляции за счет отека интерстиция, развития тромботической микроангиопатии. Однако у половины пациентов с ГЛПС, наоборот, падение диуреза совпадало с повышением уровня креатинина пропорционально продолжительности олигоанурии. Так же у части пациентов присутствовали признаки острого нефритического синдрома (периферические отеки, артериальная гипертензия, протеинурия более 1 г/л, олигурия, гематурия).



Выводы. Клинико-лабораторными проявлениями ГЛПС у пациентов в Саратовской области во время вспышечной заболеваемости в 2019 г. являются преобладание в дебюте заболевания неспецифичных симптомов общей инфекционной интоксикации (лихорадка, головная боль, миалгия), с последующим возникновением признаков полиорганности поражения (ЖКТ, органов дыхания, почечной дисфункции и расстройств гемодинамики). Развитие геморрагического синдрома и поражение органов зрения установлено в небольшом количестве случаев. Из частых лабораторных находок – гемоконцентрация и тромбоцитопения, мочевого синдром. Острое повреждение почек, диагностированное по системе критериев KDIGO [6], позволяет установить этот ведущий синдром у значительно большего количества пациентов, что в свою очередь, в значительной степени определяет тяжесть течения, прогноз и исход заболевания. У заболевших ГЛПС в Саратовской области на момент обращения за медицинской помощью редко выявляются патогномичные симптомы заболевания, однако тщательное сопоставление клинико-лабораторных и эпидемиологических данных позволяет заподозрить ГЛПС. Вспышечный характер заболеваемости, проявившийся в колоссальном росте случаев ГЛПС в 2019 г. в Саратовской области и массовом поступлении заболевших, позволил выработать у медицинского персонала настороженность в отношении этой инфекции.

Список литературы:

1. Ионов С.Н. [и др.]. Эпидемиологическая ситуация по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации и зарубежных странах // Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр «Вестник науки». 2023. С. 184-199.
2. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням // СПб, 2013. 502 с.
3. Особенности распространения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Саратовской области. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=68560093>
4. Савицкая Т.А. [и др.]. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г. // Проблемы Особо Опасных Инфекций. 2019. № 2. С. 30-36.
5. Савицкая Т.А. [и др.]. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. // Проблемы Особо Опасных Инфекций. 2024. № 1. С. 113-124.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney injury // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2, № 1.



**ОСПА ОБЕЗЬЯН – НОВОЕ ИНФЕКЦИОННОЕ
ЗАБОЛЕВАНИЕ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ОПЫТ
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ)**

**Капацына В.А.¹, Коваленко А.Н.², Гусев Д.А.¹,
Лысковец В.Д.¹, Эбен Ю.Э.К. (Eben Y.A.C.)²**

¹СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»,

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

***Резюме.** В статье представлены история идентификации оспы обезьян, анализ предшествующих эпидемических вспышек в Африке и распространение заболевания вне этого континента. Отражен личный опыт диагностики и лечения нескольких случаев оспы обезьян у человека в современных условиях. Внимание авторов направлено на принципы клинико-эпидемиологического распознавания заболевания с целью своевременной диагностики и терапии пациентов, в том числе для обеспечения предотвращения распространения заболевания у населения России.*

***Ключевые слова:** оспа обезьян, клинический случай, эпидемиология, диагностика.*

Цель исследования. Представление клинических случаев оспы обезьян у российских граждан.

Материалы и методы. Публикация основана на представлении клинического опыта диагностики и лечения пациентов с оспой обезьян, анализе имеющихся данных о новом инфекционном заболевании для Российской Федерации.

Результаты и обсуждение. Оспа обезьян (син.: ОО, монкеурох, трох – англ.) – это острое вирусное заболевание, вызываемое ортопоксвирусом, называемым вирусом оспы обезьян [1]. ОО распространяется в основном при тесном контакте с больным ОО, вызывая болезненную сыпь, увеличение лимфатических узлов и лихорадку. Это может быть тяжело протекающим заболеванием и оставлять у выздоровевших лиц рубцы на коже.

ОО – инфекционное заболевание, которое может поражать людей и других животных. Клинические проявления включают сыпь в виде везикул, которые могут вскрываться с образованием язв, а затем покрываются коркой, лихорадку и увеличение лимфатических узлов. Обычно заболевание протекает в легкой форме, и большинство инфицированных людей выздоравливают в течение нескольких недель без лечения. Инкубационный период составляет от трех



до семнадцати дней, а симптомы заболевания обычно сохраняются от двух до четырех недель. Однако заболевание может быть тяжелым, особенно у детей, беременных или иммуносупрессированных пациентов [2].

Возбудитель ОО – ДНК-содержащий вирус monkeypox virus (MPV, MPXV) из рода Orthopoxvirus. Свое наименование вирус получил из-за его выявления у содержащихся в неволе азиатских обезьян еще в 1958 г. В природе возбудитель был обнаружен только в Африке. Имеющиеся данные позволяют считать некоторые виды грызунов из тропических лесов Центральной и Западной Африки (например, древесные белки и гамбийские сумчатые крысы) ведущими естественными резервуарами. Африканские приматы и марьшишки могут быть инфицированы и считаются промежуточными хозяевами. Многие другие животные, – другие грызуны, в т.ч. кролики, и обезьяны, восприимчивы к инфекции в неволе, что подразумевает и лабораторных животных [1, 2]. Номенклатура возбудителя предполагает разделение вируса ОО на два генетически детерминированных клада/штамма – используются оба термина, – на центральноафриканский (син. Конго, клада I) и западноафриканский (син. клада II) [1, 3].

Патогенез ОО у человека, предполагается, аналогичен патогенезу натуральной оспы, – в типичных случаях это острая лихорадочная экзантема. В течение инкубационного периода в процессе виремии возбудитель распространяется сначала по внутренним органам, а затем по коже.

ОО поражает как детей, так и взрослых и обычно проходит три стадии: инкубационную, продромальную и стадию кожных проявлений. После первичного контакта с источником инфекции, точную дату которого бывает сложно установить, особенно в контексте зоонозного происхождения, средний инкубационный период составляет 13 дней (от 3 до 34). Продромальная фаза длится от 1 до 4 дней и характеризуется фебрильной лихорадкой, головной болью, повышенной утомляемостью и часто лимфаденопатией, особенно в шейной и верхнечелюстной областях. Лимфаденопатия отличает ОО от ветряной оспы. Во время фазы высыпаний, которая длится от 14 до 28 дней, поражения кожи распределяются по центру и проходят несколько стадий: пятна, папулы, везикулы и, наконец, пустулы. Элементы плотные, хорошо очерченные, на них видны в центре пупырышки.

Основными отличиями ОО от натуральной оспы, а также ветряной оспы являются более выраженная лимфаденопатия, определяемая в подчелюстной, шейной и подъязычной областях, а также меньшая степень контагиозности – способностью к распространению от человека к человеку. Основные особенности эпидемиологии ОО связаны с источником инфекции и способом передачи.

В целом, клинические проявления ОО, наблюдаемые в Центральной Африке, характерны для классического или стертого случая натуральной оспы. Тяжесть симптомов и продолжительность заболевания пропорциональны поражению кожи (количеству элементов). Наиболее тяжело заболевание протека-



ет у детей и беременных женщин. ОО обычно заканчивается выздоровлением, но часто возникают клинические последствия, в том числе рубцы на лице. [1].

В последней четверти XX в. большинство зарегистрированных случаев были у непривитых против натуральной оспы детей. Так, в Демократической Республике Конго в 1981–86 гг. 291 больного (86%) были детьми младше 10 лет, и только у 12 из них (4%) были шрамы от вакцинации. Заболевание длилось от двух до четырех недель. Из 292 непривитых пациентов у 22 (7,5%) была легкая форма ОО с менее чем 25 элементами экзантемы, и эти люди сохраняли свою активность и трудоспособность. У 55 (19%) было от 25 до 99 элементов сыпи, и у этих пациентов страдало общее самочувствие и состояние, и они нуждались в госпитализации. Наконец, у большинства – у 218 (75%) было более 100 элементов поражений на коже и слизистой, и эти больные, находившиеся в тяжелом состоянии, нуждались в мероприятиях интенсивной терапии. Осложнения возникли примерно у 40% больных: чаще всего были бактериальные кожные инфекции (16%), респираторные (12%) и желудочно-кишечные (5%) расстройства, а также кератит (3,8%). Общий уровень смертности составил приблизительно 10%; однако все смертельные случаи произошли у непривитых детей, у которых групповой уровень смертности составляет около 15% [3].

В начале XXI в. заболевание было занесено в Европу, Северную Америку и Австралию. Так, в США ОО во время вспышки 2003 г. протекала в более легкой форме, и только у 3 из 37 лабораторно подтвержденных случаев были осложнения: кератит, энцефалопатия (с диффузным отеком коры, таламуса и ствола головного мозга) и лимфаденит верхних дыхательных путей с дисфагией и нарушением проходимости дыхательных путей. Смертельных исходов не наблюдалось.

Начиная с мая 2022 г. возникла крупная вспышка ОО в нескольких странах. К 7 октября 2022 г. в 107 населенных пунктах по всему миру было установлено 71 096 случаев заражения ОО, причем 70 377 пациентов были зарегистрированы в странах, в которых ОО не являлась эндемичной инфекцией. Наибольшее число случаев было зарегистрировано в США, за которыми следуют Бразилия и Испания. Анализ 24 677 случаев ОО, проведенный Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) и ВОЗ по состоянию на 04.10.2022, показал непропорционально большое число случаев у мужчин (98,5% пациентов), особенно у мужчин в возрасте от 31 до 40 лет (39,5%). Сексуальная ориентация была известна у 10 729 пациентов мужского пола, из которых 96,0% идентифицировали себя как МСМ (мужчины, практикующие секс с мужчинами) [4].

Анализ результатов обследования 660 пациентов установил, что у 71,4% пациентов наблюдались системные симптомы (лихорадка и головная боль), а у 49,0% – лимфаденопатия. В ходе того же анализа у 97,7% пациентов наблюдалась сыпь в фазе высыпания, у 70,5% – поражения аногенитальной кожи и слизистых оболочек, а у 7,0% – поражения кожи и слизистых оболочек полости рта [4].



Пациенты, у которых ОО возникла на фоне уже имеющейся ВИЧ-инфекции, в случаях, когда эти пациенты находятся на антиретровирусной терапии (АРВТ), заболевание протекает в легкой или среднетяжелой форме, и заканчивается выздоровлением. По-видимому, препараты АРВТ оказывают терапевтическое действие на вирус ОО, либо относительно сохраненный иммунный статус у этих пациентов явились залогом благоприятного течения инфекционного заболевания. Сообщалось, что четверо из семи человек, умерших во время эпидемии ОО в Нигерии в 2017-2018 гг., имели коинфекцию ВИЧ и не получали антиретровирусную терапию.

В течение последних трех лет под наблюдением находилось несколько пациентов с подтвержденным диагнозом ОО. Клинические проявления у пациентов с ОО, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (главный врач – профессор Д.А. Гусев), в целом были аналогичными вышеприведенным наблюдениям. Заболевание ОО протекало в нетяжелой форме. В качестве противовирусной терапии все пациенты получали ацикловир внутрь.

Терапия определялась отсутствием в России зарегистрированного препарата, рекомендованного для терапии ОО – тековиримата. Поскольку данный препарат показан для применения в случаях тяжелого течения ОО или наличия общепринятых факторов риска такого течения, таких как пациенты с серьезными нарушениями иммунного статуса, наблюдаемые пациенты с нетяжелым течением ОО в терапии данным препаратом не нуждались. Препаратом второй линии рекомендован цидофовир [5].

В целом, напрашиваются определенные аналогии между распространением ВИЧ-инфекции во второй половине XX в. и ОО в первой половине XXI в., – в обоих заболеваниях первичные случаи произошли в Тропической Африке (Западной или Центральной) с последующим заносом инфекции в страны Запада авиатранспортом. Также схожими являются и первичные группы риска вне Африки для ВИЧ-инфекции и ОО – мужчины, практикующие секс с мужчинами.

Выводы. Постепенное снижение у населения мира иммунитета к натуральной оспе может частично объяснить рост заболеваемости ОО в некоторых регионах, где это заболевание является эндемичным. Эпидемические вспышки XXI в., включая и текущую в 2024 г., напоминают о том, что распространение вируса – это постоянное явление, не имеющее границ и часто непредсказуемое по своей природе, целям и масштабам. Случаи завоза ОО в Российскую Федерацию иллюстрируют, как заболевание, поражающее один регион мира, потенциально способно оказать сильное воздействие на районы, где оно не является эндемичным, с различными целевыми группами населения и новыми клиническими проявлениями.

ОО широко распространена в Тропической Африке, с редкими спорадическими случаями в Европе и Северной Америке. Учитывая как туристические поездки россиян зарубеж, так и прибытие к нам в страну иностранцев, завозные случаи заболевания вполне вероятны.



Данное обстоятельство требует от медицинских работников как первичного звена, так и врачей-инфекционистов, знание клинико-эпидемиологических особенностей оспы обезьян с целью оказания медицинской помощи в соответствии с действующими рекомендациями [6], направленными, в том числе, на нераспространение инфекции среди жителей России.

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации: «Профилактика, диагностика и лечение оспы обезьян». Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 июня 2022 г. N 30-4/И/2-10440. 47 с. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/404976017/>
2. Gessain A., Nakoune E., Yazdanpanah Y. Monkeypox // *N Engl J Med.* 2022. Т. 387, № 19387. С. 1783-1793.
3. Petersen B.W., Damon I.K., Orthopoxviruses. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases // Philadelphia: Elsevier; 2020. С. 1809-1817.
4. Jezek Z., Fenner F. Human monkeypox // *Monogr. Virol.* – 1988. № 17. С. 1-140.
5. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Mpox Surveillance Bulletin Produced on 16 Oct 2024. URL: <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu>
6. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy // Mpox, Monkeypox. 2024.

**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОДОРОДНОГО
ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА С ЛАКТУЛОЗОЙ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ**

**Карякин С.С., Габдрахманов И.А., Саулевич А.В.,
Передельский Е.В., Крумгольц В.Ф.**

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. По разным оценкам в мире хроническим гепатитом С (ХГС) поражено 58 млн человек, при этом ежегодно заражается около 1,5 млн, а умирает в этот же период от печеночных осложнений – цирроза (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) – до 290 тыс. [9].

Другой важной причиной заболеваний печени в мире и последующим формированием печеночных осложнений является неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени (НАЖБП), которая на современном



этапе рассматривается как независимый фактор риска развития заболеваний печени. Пораженность НАЖБП в мире колеблется в пределах 6,3 – 33,0%, в РФ – 37,3%, но значительно чаще у лиц с ожирением (62 – 93%), при этом на стадию стеатоза приходится более 80% [13].

Среди больных ХГС ожирением страдают около 20% [3]. На фоне достаточно высокого распространения этих двух заболеваний в мире ожидается увеличение больных с ХГС, ассоциированным с НАЖБП в среднем до 55% (40–86%) в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС) и распространенности метаболического синдрома (МС) в регионе проживания [2]. НАЖБП и ХГС выступают как взаимоотягощающие факторы, которые могут ускорять некровоспалительные процессы в печеночной ткани с исходом в ЦП или ГЦК [11]. На данный момент вопрос элиминации ВГС у пациентов с ХГС успешно решается, и на первый план причин формирования и прогрессирования фиброза печени у пациентов с коморбидной патологией будет выходить течение НАЖБП [12]. В свою очередь, важным фактором, сопровождающим две эти патологические формы поражения печени, является наличие изменений в функциональном состоянии кишечника в виде его дисбиоза (клинически проявляющийся в виде синдрома избыточного бактериального роста (СИБР)), который может вести к формированию НАЖБП и/или прогрессированию уже имеющейся жировой дистрофии печени на фоне течения ХГС.

По данным литературы частота СИБР у пациентов с HCV-инфекцией варьирует от 47,1% до 81,8%, а при НАЖБП в среднем составляет 35,0% [6,8,10]. Так, доказано, что наличие СИБР у пациентов ЦП различной этиологии, отягощает клиническое течение и ухудшает краткосрочный прогноз [7].

Таким образом, течение ХГС у пациентов с избыточной массой тела, которому может сопутствовать НАЖБП, имеет дополнительные «рычаги», направленные на усиление повреждающего воздействия на печень.

В данной статье кратко приведены данные оценки функционального состояния кишечника при использовании водородного дыхательного теста (ВДТ) с лактулозой у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела в зависимости от наличия признаков стеатоза печени. Проведена оценка распространенности стеатоза печени в зависимости от стадии фиброза у данной группы пациентов.

Ключевые слова: водородный дыхательный тест с лактулозой, хронический гепатит С, синдром избыточного бактериального роста, неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени, стеатоз печени, избыточная масса тела.

Цель исследования. Проанализировать показатели водородного дыхательного теста с лактулозой, отражающие функциональное состояние кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела, в зависимо-



сти от наличия признаков НАЖБП в стадии стеатоза и его распространенность у этой группы пациентов.

Материалы и методы. В соответствии с целью и задачами исследования был проведен опрос и антропометрическое обследование 247 человек, в результате которых участие в исследовании смогли принять 184 пациента на различных стадиях фиброза с подтвержденным с помощью ПЦР наличием РНК HCV в периферической крови. Критериями включения в исследование явились: не леченный ранее ХГС, индекс массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м², окружность живота (ОЖ) у мужчин > 94 см, ОЖ у женщин > 80 см. Количество пациентов с данными критериями составило 184 человека, большая их часть не страдала ожирением с выраженными клиническими признаками. ИМТ в среднем был 29,2 (95% ДИ: 28,6-29,7) кг/м². Критериями исключения из исследования явились: возраст пациентов до 18 лет и старше 80 лет, декомпенсированный ЦП, наличие тяжелой сопутствующей патологии, гепатитов другой этиологии и ВИЧ-инфекции; наличие алкоголизма или наркомании, беременность; прием ПВТ, направленной на иррадикацию вируса гепатита С, прием высокогепатотоксичных препаратов; нежелание пациента участвовать в исследовании.

Возраст обследуемых составил от 21 до 77 лет (в среднем $44,3 \pm 11,1$ года). Из них мужчин было 149 (80,9%) человек, женщин – 35 (19,1%). При этом пациенты с ХГС, имеющие меньшие соответствующие антропометрические показатели, вошли в группу с нормальной массой тела (ИМТ $< 25,0$ кг/м²) – 52 человека со средним ИМТ 22,6 (95% ДИ: 22,2-23,1) кг/м².

Больных в зависимости от стадии ХГС разделяли на основании оценки выраженности фиброза (F) в гепатобиоптате в соответствии со стандартизированной системой METAVIR (F₀ – отсутствие фиброза, F₁ – слабый фиброз, F₂ – умеренный фиброз, F₃ – тяжелый фиброз и F₄ – цирроз) [5], или при оценке эластичности печени методом непрямой ультразвуковой эластометрии (НУЭ) с дальнейшим переводом полученных значений на шкалу METAVIR. Распределение больных с ХГС по наличию и степени стеатоза (S) в гепатобиоптате проводилось в соответствии с модифицированной системой Brunt (S₀ – нет стеатоза; S₁ – стеатоз до 33% гепатоцитов; S₂ – стеатоз 33-66% гепатоцитов; S₃ – стеатоз более 66%) [4] или при помощи метода контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) с использованием М-датчика с дальнейшим переводом полученных значений в систему Brunt.

Объем обследования этой группы пациентов, помимо предусмотренных стандартами диагностики при этой нозологии, включал проведение ВДТ с лактулозой в дозировке 20 г.

ВДТ с лактулозой выполнялся с использованием прибора Gastro⁺ Gastrolyser[®] (Bedfont, Великобритания). В настоящее время ВДТ является дорогостоящим, диагностически простым в применении неинвазивным методом диагностики СИБР в клинической практике.



Для диагностики дисбиоза кишечника использован ВДТ с лактулозой в дозировке 20 г. Тест основан на количественном определении в выдыхаемом воздухе водорода, который синтезируется в кишечнике при расщеплении облигатной и факультативной кишечной микрофлорой с анаэробным типом метаболизма лактулозы. У человека водород синтезируется только кишечными бактериями. Здоровые люди производят около 100 мл кишечного газа, состоящего из водорода, диоксида углерода, метана и сероводорода. До 80% этих газов выделяется естественным путем, остальная часть всасывается в кровь и экскретируется легкими [1].

Измерение концентрации H_2 в выдыхаемом воздухе осуществлялось в частях на миллион (ppm) через каждые 15 мин в течение 4-х астрономических часов. Тест считался положительным, если при первичном измерении уровень водорода в выдыхаемом воздухе составлял более 20 ppm и/или фиксировался скачок его концентрации на 20 ppm и более от первичного уровня, на этапах измерения с 75 мин по 240 мин после однократного приема натошак 20 г лактулозы, что могло указывать на наличие дисбиотических изменений в кишечнике.

Полученные данные собирали и статистически обрабатывали на персональном компьютере в программе Statistica 10.0 Portable для Windows. Сначала оценивался вид распределения признака в исследуемой выборке. Рассчитывались числовые статистические характеристики объективных показателей: среднего, стандартного отклонения – для нормально распределенных признаков; медианы, 25% и 75% квартильные или 95% доверительных интервалов – для количественных признаков с ненормальным распределением. Для качественных признаков производился расчет их относительных частот. Показатели, характеризующие количественные признаки, сравнивались с применением рангового анализа двух несвязанных групп (тест Манна-Уитни), а для сравнения трех и более несвязанных групп использовался тест Краскела-Уоллиса. Различия в категориальных данных изучали с применением критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение. Изучены клинико-лабораторные и морфофункциональные особенности печени и кишечника, наблюдаемые у пациентов с ХГС и избыточной массой тела. При обследовании у 77 человек (41,8%) были выявлены признаки стеатоза печени, из них у 48 человек (62,3%) определялась минимальная степень стеатоза (S_1), у 15 человек – умеренная степень стеатоза (S_2).

При сравнении частоты встречаемости стеатоза в зависимости от статуса питания установлено, что при нормальной массе тела ($ИМТ < 25,0 \text{ кг/м}^2$) стеатоз печени встречается реже (3,76%) по сравнению с пациентами с ХГС и избыточной массой тела (36,15%, $\chi^2=15,57$, $p < 0,05$).

Частота наличия СИБР у больных ХГС с избыточной массой тела с морфологическими признаками стеатоза печени 17 (19,3%) была меньше по сравнению с пациентами без стеатоза 31 (39,74%), но данная разница не являлась статистически значимой ($\chi^2 = 0,24$, $p > 0,05$).



При сравнении показателей водорода в выдыхаемом воздухе, в исследуемом временном промежутке, который соответствовал нахождению лактулозы в кишечнике, у пациентов с ХГС и избыточной массой тела, в зависимости от наличия стеатоза печени было определено, что данные значения незначительно преобладали в группе пациентов со стеатозом, но не являлись статистически значимыми (таблица 1).

Таблица 1.

Показатели водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХГС и избыточной массой тела в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза, ppm, Me (LQ–UQ), $p > 0,05$ (метод Манна-Уитни)

Минуты выполнения ВДТ	Стеатоз «+»	Стеатоз «-»
75	15,0 (8,0–27,0)	11,0 (7,0–21,0)
90	18,0 (9,0–31,0)	16,0 (8,0–32,0)
135	23,0 (9,0–42,0)	22,0 (10,0–40,0)
180	28,5 (13,0–37,0)	25,0 (15,0–35,0)
210	30,0 (18,0–45,0)	26,5 (17,0–41,0)

В то же время при сравнении значений водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ, в зависимости от наличия стеатоза печени в группе пациентов с ХГС и нормальной массой тела, было отмечено статистически значимое преобладание этих показателей у пациентов, имеющих признаки жировой дистрофии печени. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели водорода в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХГС и нормальной массой тела в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза, ppm, Me (LQ–UQ), $p < 0,05$ (метод Манна-Уитни)

Минуты выполнения ВДТ	Стеатоз «+»	Стеатоз «-»
165	71,0 (51,0–83,0)	31,0 (22,0–45,0)
180	77,0 (36,0–77,0)	31,0 (17,0–43,0)
195	64,0 (44,0–100,0)	27,0 (18,0–41,0)
210	60,0 (45,0–75,0)	31,0 (17,5–42,5)
225	78,5 (47,0–110,0)	32,0 (16,0–39,5)
240	91,0 (72,0–110,0)	28,5 (15,5–42,5)

Проведен сравнительный анализ частоты распространенности НАЖБП в стадии стеатоза у пациентов с ХГС и избыточной массой тела в зависимости от стадии фиброза печени. Данные приведены в таблицах 3 и 4.



Таблица 3.

Частота стеатоза печени в зависимости от стадии фиброза печени у пациентов с ХГС и избыточной массой тела, абс. (%), $\chi^2=25,1$, $p=0,00005$

Наличие/отсутствие стеатоза печени	Стадии фиброза печени по шкале METAVIR F0–F4				
	F0	F1	F2	F3	F4
Стеатоз «+»	0	39 (28,26)	20 (14,49)	7 (5,07)	4 (2,9)
Стеатоз «-»	9(6,52)	18 (13,04)	17 (12,32)	7 (5,07)	17 (12,32)

Таблица 4.

Частота стеатоза печени в зависимости от стадии фиброза печени (F0–F1/2–F3/4) у пациентов с ХГС и избыточной массой тела, абс. (%), $\chi^2=18,89$, $p=0,00008$

Наличие/отсутствие стеатоза печени	Стадии фиброза печени по шкале METAVIR» (F0 –F1/2-F3/4)		
	F0	F1/2	F3/4
Стеатоз «+»	0	59(43,07)	11(8,03)
Стеатоз «-»	8(5,84)	35(25,55)	24(17,52)

Таким образом, представленные в таблице 3 и 4 данные показывают, что стеатоз печени статистически значимо чаще выявлялся на начальных стадиях фиброза и с минимальной частотой при ЦП.

Выводы. Течение хронического гепатита С у 36,2% пациентов с избыточной массой тела было сопряжено с наличием стеатоза печени, частота которого уменьшалась по мере усиления фиброза печени.

У пациентов с ХГС и избыточной массой тела со стеатозом печени имела тенденция к росту показателей водорода в выдыхаемом воздухе в исследуемом временном промежутке, который соответствовал нахождению лактулозы в кишечнике, по сравнению с аналогичными пациентами без стеатоза печени. В то же время в группе пациентов с ХГС и нормальной массой тела эти показатели водорода в выдыхаемом воздухе уже были достоверно выше у пациентов с признаками стеатоза, что указывает на более частое развитие СИБР в проксимальных и дистальных отделах тонкой кишки при наличии жирового повреждения печени у больных ХГС с нормальной массой тела.

Список литературы:

1. Венцловайте Н.Д., Горячева Л.Г., Грешнякова В.А., Ефремова Н.А., Шилова И.В. Синдром избыточного бактериального роста у детей подросткового возраста на фоне хронического вирусного гепатита С // *Детские инфекции*. 2021. № 20(1). С. 19-22.



2. *Hepatitis C* // ВОЗ: Информационный бюллетень. 2018. URL: [//www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c).
3. Жданов К.В. Синдром избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3, № 4. С. 98-101.
4. Жданов К.В. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 1 (61). С. 216-221.
5. Жданов К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением // Журнал инфектологии. 2018. Т. 10, № 4. С. 6-13.
6. Российское научное медицинское общество терапевтов. Научное общество гастроэнтерологов. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 95 с.
7. Adike A., DiBaise J.K. Small Intestinal bacterial overgrowth: nutritional implications, diagnosis, and management // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2018. Vol. 47, № 1.
8. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B. NAFLD and NASH in HCV infection: prevalence and significance in hepatic and extrahepatic manifestations // *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17, № 6. 803 p.
9. Ali-Eldin Z.A., Ali-Eldin F.A., Mohamed I.E. Visceral adiposity index and the degree of hepatic fibrosis and inflammation in egyptian patients with chronic hepatitis C // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017. Vol. 11, № 8. PP. 11-14.
10. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., Belt P., Neuschwander B.A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011. Vol. 53, № 3. P. 810-820.
11. Desmet V.J., Knodell R.G., Ishak K.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Journal of Hepatology*. 2003. Vol. 38, № 4. P. 382-386.
12. Efremova I., Maslennikov R., Poluektova E., Vasilieva E., Zharikov Y., Suslov A., Letyagina Y., Kozlov E., Levshina A., Ivashkin V. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth // *World J Gastroenterol*. 2023. № 29(22). P. 3400-3421.
13. Ghosh G., Jesudian A.B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis // *J Clin Exp Hepatol*. 2019. № 9(2). P. 257-267.
14. Maslennikov R., Pavlov C., Ivashkin V. Is small intestinal bacterial overgrowth a cause of hyperdynamic circulation in cirrhosis? // *Turk J Gastroenterol*. 2019. № 30(11). P. 964-75.



ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ОБЛАСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Касьяненко К.В., Потехин И.В., Яременко М.В.,
Земсков М.Е., Дамбаев И.С.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Глобальная система здравоохранения сталкивается с постоянными вызовами из-за появления и повторного возникновения инфекционных заболеваний. Традиционные эпидемиологические модели, разработанные в начале XX века, заложили основы понимания динамики распространения болезней. Однако современные глобальные взаимодействия и стремительный рост объема доступных данных требуют более продвинутых предсказательных инструментов. В этом контексте важную роль играет искусственный интеллект (ИИ), который предлагает трансформационный подход в прогнозировании инфекционных заболеваний. В данной работе раскрывается ключевая роль ИИ в совершенствовании, а в некоторых случаях и в замене традиционных методов предсказания распространения, масштаба, особенностей развития и течения инфекционных болезней.

Ключевые слова: инфекционные болезни, искусственный интеллект вирусные инфекции, вирусы, предсказание, эпидемии, пандемии, эпидемиология, особо опасные инфекции, глобальное здравоохранение.

Цель исследования. Провести анализ литературных источников, посвященных разработке и внедрению систем на основе искусственного интеллекта в область инфекционных болезней и оценить перспективы и риски его использования в указанной предметной области.

Материалы и методы. Проанализированы доступные литературные источники, раскрывающие тему применения искусственного интеллекта в области инфекционных болезней. Литература, использованная для данного исследования, была опубликована в журналах с открытым доступом в период с 2018 по 2024 гг.

Результаты и обсуждение. Инфекционные заболевания неизменно представляли собой значительные угрозы для мирового здравоохранения, экономической стабильности и социальных структур. В историческом контексте пандемии, такие как испанский грипп 1918 года, наглядно демонстрировали разрушительный потенциал инфекционных агентов, унесших миллионы жизней. Современные эпидемии, включая ВИЧ/СПИД, Эболу и COVID-19, служат яркими напоминаниями о повсеместной угрозе, которую эти заболевания представляют для человечества.



Самыми очевидными и неизбежными последствиями инфекционных заболеваний являются высокая заболеваемость и смертность. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инфекционные заболевания составляют значительную долю всех смертей по всему миру, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Помимо гибели людей, многие пережившие инфекционные болезни сталкиваются с длительными осложнениями. Эти затяжные последствия не только перегружают системы здравоохранения, но и существенно снижают качество жизни пострадавших. С экономической точки зрения, последствия вспышек инфекционных заболеваний являются значительными. Прямые затраты включают в себя расходы на здравоохранение, связанные с госпитализацией, медикаментами и мерами общественного здравоохранения, однако косвенные затраты зачастую значительно превышают прямые расходы. Снижение производительности труда из-за болезни, смерти или необходимости ухаживать за больными может серьезно замедлить экономический рост. Инфекционные заболевания также оказывают значительное влияние на социальные структуры и культурные практики: страх перед заражением может привести к стигматизации и дискриминации пострадавших людей или целых сообществ. Эти страхи также могут ограничивать социальные контакты, что негативно сказывается на психическом здоровье и сплоченности общества [4].

Огромную нагрузку на себе испытывают системы здравоохранения, особенно в регионах с ограниченными ресурсами, когда происходит стремительное распространение инфекций в больших масштабах. Такие события могут быстро перегрузить эти системы, вызвав нехватку жизненно важных ресурсов (лекарств, защитного оборудования и аппараты для поддержания жизнедеятельности). Дополнительные риски для медицинского персонала в такие моменты могут усугубить нехватку кадров в периоды массовых поступлений пациентов на стационарное лечение. Однако, несмотря на последствия, инфекционные заболевания и их вспышки стимулируют научные исследования и инновации в данной области. Масштабное распространение инфекций часто становятся катализатором ускоренного развития диагностических методов, лечения и разработки вакцин. Ярким примером является быстрая разработка и внедрение вакцин против COVID-19, что свидетельствует о стойкости и адаптивности глобального научного сообщества перед лицом неотложных угроз. Усиленная взаимосвязанность нашего мира увеличивает вероятность быстрого распространения заболеваний, подчеркивая важность систем общественного здравоохранения, международного сотрудничества и непрерывных научных исследований. Решение проблем, связанных с инфекционными заболеваниями, требует комплексных и скоординированных усилий на глобальном уровне, вовлекающих экспертов из различных областей, таких как эпидемиология, медицина, экономика и социальные науки [5].



ИИ для науки представляет собой специализированную область искусственного интеллекта, сосредоточенную на применении и интеграции технологий ИИ в научные исследования. Эта система выходит за рамки традиционных приложений ИИ, адаптируя свои методы, алгоритмы и цели для удовлетворения уникальных потребностей и вызовов научных исследований. Ее основная цель – содействовать, улучшать и ускорять научные открытия в различных дисциплинах, начиная от физики и химии и заканчивая биологией и науками об окружающей среде. Одним из ключевых аспектов использования ИИ в научных направлениях является способность анализировать неструктурированные и сложные научные данные: например, выявление закономерностей и корреляций в данных, которые могут быть неочевидны для исследователей. Так, ИИ может анализировать астрономические данные для обнаружения новых небесных объектов или использовать химические данные для прогнозирования новых материалов с определенными свойствами.

Искусственный интеллект предлагает революционный подход к прогнозированию инфекционных заболеваний, интегрируя различные источники данных, такие как геномные последовательности, экологические факторы и социальные поведенческие модели. Применяя передовые алгоритмы машинного обучения, возможно с большей точностью и скоростью выявлять потенциальные вспышки, в отличие от традиционных эпидемиологических методов. Этот инновационный подход не только улучшает мониторинг заболеваний в реальном времени, но и способствует более эффективным и целенаправленным ответам общественного здравоохранения на возникающие угрозы. Если бы ИИ существовал во время пандемии Испанского гриппа, его влияние на исход могло бы быть поистине значительным и многогранным. Прежде всего, ИИ мог бы быть использован для раннего выявления пандемии через анализ данных о здоровье и симптомах, поступающих из различных регионов в режиме реального времени. Это позволило бы обнаружить вспышку еще задолго до ее глобального распространения. Применяя продвинутые алгоритмы машинного обучения, ИИ мог бы анализировать тенденции в уровнях заражения и смертности, точно предсказывая скорость и тяжесть распространения пандемии [1,6].

Кроме того, ИИ мог бы предоставить бесценные данные о наиболее эффективных стратегиях сдерживания инфекционного процесса, моделируя различные сценарии вмешательства, такие как социальное дистанцирование и введение карантина. Это было бы особенно важно для оптимизации распределения ресурсов, гарантируя то, что медицинские средства и персонал были направлены в наиболее нуждающиеся области. Важную роль ИИ мог бы сыграть и в коммуникации с общественностью, анализируя тенденции в социальных сетях и новостях, чтобы лучше понимать общественные настроения и, соответственно, адаптировать информационные сообщения о здоровье.



Таким образом, наличие ИИ в эпоху Испанского гриппа могло бы значительно изменить ход пандемии, позволив более эффективно прогнозировать, контролировать и реагировать на ее развитие.

Начало XX века ознаменовало зарождение статистической эпидемиологии, когда разрушительное воздействие таких заболеваний, как грипп, корь и туберкулез, было особенно ощутимо. Стремление понять и предсказать вспышки этих болезней привело к новаторским работам ученых, таких как Кермак и МакКендрик в 1920-х годах. Их основным вкладом стала модель SIR, которая делила население на три ключевые категории: восприимчивые (S), инфицированные (I) и выздоровевшие (R). Эта простая модель, хоть и базовая по своей природе, заложила основу для понимания динамики инфекционных заболеваний и предложила первые инструменты для их прогнозирования [4].

Успех модели SIR стимулировал разработку множества других эпидемиологических моделей, каждая из которых была адаптирована к уникальным особенностям различных заболеваний. Например, модель SEIR, включающая категорию «Exposed» (подверженные), стала ключевой для анализа болезней с выраженным инкубационным периодом, таких как туберкулез. В свою очередь, модель SIS (восприимчивые-инфицированные-восприимчивые) оказалась подходящей для заболеваний, при которых иммунитет не сохраняется длительное время, и человек может снова стать восприимчивым после выздоровления, как это происходит в случае некоторых инфекций, передающихся половым путем [1].

По мере развития данного направления очевидно, что реальная динамика инфекционных заболеваний значительно сложнее, чем показывают базовые эпидемиологические модели. Эти данные привели к включению в модели дополнительных факторов, например, возрастные модели, разделяющие население по возрастным группам, появились для учета различий в восприимчивости и уровне контактов между людьми разных возрастов, что позволило сделать прогнозы более точными и репрезентативными. Применение искусственного интеллекта в сфере общественного здравоохранения ознаменовало начало новой эры, кардинально изменив методы прогнозирования заболеваний, их предотвращения и ухода за пациентами. В прошлом решения в области общественного здоровья основывались преимущественно на наблюдательных данных, которые часто собирались вручную и обрабатывались с помощью стандартных статистических методов. Хотя такие методы доказали свою эффективность, они ограничены при работе с большими и сложными массивами данных. Искусственный интеллект способен обрабатывать и анализировать информацию на беспрецедентных уровнях масштаба и сложности [2].

Одним из первых направлений использования ИИ в здравоохранении стало предсказание заболеваний. Традиционные эпидемиологические модели, несмотря на их ценность, часто испытывают трудности с учетом множества



факторов, влияющих на распространение болезней в режиме реального времени. Модели, основанные на ИИ, могут сочетать различные источники данных – от медицинских записей до информации из социальных сетей, обеспечивая более целостное и оперативное представление о динамике заболеваний. Ярким примером этого стала ранняя стадия пандемии COVID-19, когда модели ИИ обнаружили необычные случаи пневмонии в Ухане еще до того, как глобальное медицинское сообщество осознало всю серьезность угрозы.

Несмотря на значительные преимущества интеграции искусственного интеллекта (ИИ) в сферу общественного здравоохранения, этот процесс сопряжен с определенными сложностями. Одной из ключевых проблем остаются вопросы защиты конфиденциальной информации, особенно когда речь идет о персональных медицинских данных [3].

Для обеспечения доверия к технологиям искусственного интеллекта важно, чтобы работа алгоритмов ИИ была прозрачной и понятной, особенно в условиях, когда от этих решений зависит здоровье людей. Кроме того, существует риск появления алгоритмических предвзятостей: ИИ-системы могут неосознанно воспроизводить социальное неравенство, если обучаются на данных, которые не охватывают все аспекты разнообразия общества. Например, одна из ИИ-моделей, использовавшаяся в системе здравоохранения США, показала расовую предвзятость: она реже предлагала программы ухода для афроамериканских пациентов по сравнению с белыми при схожих медицинских потребностях, что было вызвано ошибками в исходных данных. Также можно привести пример с недооценкой ИИ воздействия гриппа в сельской местности, поскольку модель обучалась преимущественно на данных из городских районов, что привело к неравномерному распределению ресурсов. Еще одним примером является диагностика сердечных заболеваний: алгоритмы, обученные на данных о мужских пациентах, часто занижали диагнозы у женщин. Все это подчеркивает важность использования разнообразных и представительных наборов данных при обучении ИИ в сфере здравоохранения.

Хотя использование искусственного интеллекта (ИИ) в области общественного здравоохранения сталкивается с определенными трудностями, его потенциальные преимущества не вызывают сомнений. Мы стоим на грани новой эры в здравоохранении, и важно оценить более широкие последствия интеграции ИИ. Внедрение ИИ в эту сферу означает не просто технологический прогресс, но и значительные изменения в подходах к вопросам здоровья и благополучия: потенциал ИИ заключается не только в его вычислительных мощностях, но и в возможности сделать здравоохранение более продуктивным, персонализированным и справедливым.

Интеграция ИИ в общественное здравоохранение, особенно в области прогнозирования инфекционных заболеваний, открывает перед нами множе-



ство трансформационных возможностей. Во-первых, уникальная способность ИИ обрабатывать и анализировать большие и сложные наборы данных позволяет глубже понять динамику заболеваний. Это особенно важно для выявления тонких закономерностей и корреляций, которые могут оставаться незамеченными при использовании традиционных эпидемиологических методов. ИИ также обеспечивает быстрое и точное прогнозирование, значительно сокращая промежуток времени между сбором данных и их практическим применением. Эта способность к быстрой обработке информации критична для раннего выявления и эффективного реагирования на инфекционные болезни [5].

Более того, ИИ позволяет создать более детализированную картину распространения заболеваний, объединяя различные источники данных, такие как геномная информация, экологические условия и социальное поведение. Это интегративное понимание способствует улучшению эпидемиологического мониторинга и прогнозирования, что ведет к более эффективным мерам общественного здравоохранения. Преимущества ИИ – скорость, точность и многогранный аналитический подход – являются значительным шагом вперед по сравнению с традиционными методами. Тем не менее, наряду с этими преимуществами, применение ИИ в сфере общественного здравоохранения сопряжено с уникальными вызовами и ограничениями, которые будут рассмотрены в последующих разделах работы.

Список литературы:

1. Кулишенко В.В., Шинкарева О.Г., Борисов Д.Н., Заварукин А.С. Совершенствование организации лекарственного обеспечения медицинских организаций с использованием дискретнособытийного моделирования на основе ГИС // *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2022. Т. 9, № 3. С. 65-66.
2. D. Breda, O. Diekmann, W. De Graaf, A. Pugliese, R. Vermiglio. *On the formulation of epidemic models (an appraisal of Kermack and McKendrick)* // *J. Biol. Dyn.* 2012. Vol. 6 (sup2). P. 103-117.
3. J.P. Gutiérrez-Jara, F. Córdova-Lepe, M.T. Muñoz-Quezada. *Dynamics between infectious diseases with two susceptibility conditions: a mathematical model* // *Math. Biosci.* 2019. Vol. 309. P. 66-77
4. S. He, Y. Peng, K. Sun. *EIR modeling of the COVID-19 and its dynamics* // *Nonlinear. Dyn.* 2020. Vol. 101. P. 1667-1680
5. Sakai T., Morimoto Y. *The history of infectious diseases and medicine* // *Pathogens*. 2022. Vol. 11. №. 10. P. 1147.
6. Zhao A.P., Li S., Cao Z., Hu P.J-H., Wang J., Xiang Y., Xie D., Lu X. *AI for science: Predicting infectious diseases* // *Journal of Safety Science and Resilience*. 2024. Vol. 5 (2). P. 130-146.



АНТИВИРУСНЫЕ ПЕПТИДЫ И ОЦЕНКА ИХ АКТИВНОСТИ ПРОТИВ ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА

Кацалуха В.В., Икаева М.Н., Щелгачев В.В.,
Попов С.В., Квардаков А.В.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный
институт военной медицины» МО РФ,
Санкт-Петербург

***Резюме.** Представлен анализ информационных источников за период 2013-2024 гг. о разработке новых противовирусных препаратов пептидной природы и оценке их эффективности в отношении вируса Западного Нила. По результатам экспериментальных исследований выявлены перспективные пептиды природного происхождения или их синтетические аналоги, которые в экспериментальных условиях проявили высокое ингибирующее действие на этот вирус.*

***Ключевые слова:** противовирусные пептиды, вирус Западного Нила, дефензины, кателицидины, лихорадка Западного Нила, пептиды защиты хозяина.*

Цель исследования. Анализ данных о защитной эффективности анти-вирусных пептидов в отношении вируса Западного Нила, оценка перспектив их использования в практике.

Материалы и методы. Проведен анализ доступных информационных источников, посвященных поиску противовирусных пептидов и экспериментальной оценке их действия в отношении вируса Западного Нила, за период с 2013 по 2024 гг. Использован метод экспертной оценки и обобщения данных.

Результаты и обсуждение. В последние годы для Российской Федерации актуальной природно-очаговой инфекцией стала лихорадка Западного Нила (ЛЗН). Болезнь вызывает оболочечный вирус Западного Нила (ВЗН), который относится к роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae*. Заболеваемость ЛЗН регистрируется преимущественно на территориях Центрального, Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, где наблюдается высокий уровень циркуляции ВЗН 1, 2 и 4 генотипов с доминированием ВЗН 2 генотипа. В последнее время ЛЗН распространилась в более северные регионы страны, что обусловлено изменением погодных условий (повышением температуры) и распространением в этих местах переносчиков – комаров. В 2022 г. в РФ зарегистрировано 33 случая заболевания населения ЛЗН, в 2023 г. – 210 случаев. В 2024 г. заболеваемость ЛЗН зарегистрирована в более чем 20 регионах страны, причем, она превысила среднестатистический уровень примерно на 13% [1].



Профилактика и лечение этой инфекций представляет проблему для здравоохранения как из-за отсутствия эффективной вакцины, так и препаратов для этиотропной терапии. Хотя большинство случаев ЛЗН протекают легко, но все они нуждаются в лечении: у переболевших длительно сохраняется астеническое состояние, у 50% больных имеется синдром серозного менингита, болеют дети, пожилые, лица с иммунодефицитом. Летальность при ЛЗН достигает 5%-13%. Поиск новых средств, обладающих противовирусной активностью, проводится во многих направлениях. Среди веществ различной природы, проявляющих антивирусное действие, привлекают внимание естественные антимикробные пептиды защиты хозяина (host defense peptides – HDP), являющиеся факторами врожденного иммунитета многих организмов. Для исследовательских целей антимикробные пептиды (АМП) получают как из природных источников (клеток или тканей человека, различных животных, растений, микроорганизмов), так и путем синтеза, используя методы биоинформатики, *in silico*. АМП обладают широким спектром антимикробной активности, в том числе на лекарственноустойчивые формы; действуют быстро, могут напрямую убивать микроорганизмы, практически не индуцируют формирование резистентности, могут стимулировать клеточные и гуморальные факторы иммунитета. К настоящему времени зарегистрировано несколько сотен АМП, проявляющих антивирусную активность, т.е. являющихся анти-вирусными пептидами (АВП).

Ингибирующей активностью в отношении вируса ЛЗН обладают пептиды из семейства катионных пептидов, полученных от млекопитающих – дефензины и кателицидины. Дефензины продуцируются нейтрофилами, клетками Панета, кератиноцитами. Широко исследуется антивирусное действие дефензина лактоферрина, железосвязывающего гликопротеина в человеческом грудном молоке. Кроме человека, лактоферрин имеется у других видов млекопитающих, например, лактоферрин у коров (бычий лактоферрин). В опытах *in vivo* и *in vitro* бычий лактоферрин подавлял репродукцию многих вирусов (ЛЗН, денге, Чикунгунья, японского энцефалита, Зика и др.), блокируя прикрепление этих вирусов к клеточным мембранам и снижая, таким образом, их проникновение в клетки-мишени. Кателицидины содержатся в нейтрофилах, лимфоцитах, НК-клетках, кератиноцитах, грудном молоке, активируются при воспалительной реакции. Высокую противовирусную активность проявляет кателицидин человека LL-37 и полученный из лейкоцитов свиней кателицидин протегрин-1. Из бычьих нейтрофилов выделен индолицидин – пептид из 13 аминокислот с расширенной структурой и высоким содержанием триптофана. Кроме естественных дефензинов и кателицидинов млекопитающих, получено несколько синтетических и рекомбинантных их аналогов.

Источником АВП являются актинобактерии, из которых получают препараты семейств лантипептидов, боттомицинов, тиопептидов, лассо-пепти-



дов и др. Лантипептид низин (nisin), открытый в 1928 г., широко применяется в пищевой промышленности для консервации продуктов. Лантипептид duramycin предотвращает проникновение в клетки-мишени вирусов Западного Нила, Эбола, денге.

Источником многих АВП являются также рыбы и моллюски. К ним относятся пептиды клаванины, циклические депсипептиды (мирабамиды), пептид Ра-МАР1. Высокую вирулицидную активность проявили пептиды, полученные от амфибий: магаинины, темпорин В, дермасептины, HS-1, урумин.

Ингибируют вирусные инфекции очень многие пептиды, выделенные из ядов членистоногих (цекропин А, мелиттин, мастопаран, лактарцин 1, мукропорин-М1, Кн2-7, Eva1418) и змей (ZY13, аналог кателицидина BF-30; кателицидин Hc-SATH, димерный пептид (p-BthTX-I)₂K и др.).

Еще одним семейством пептидов с противовирусной активностью являются циклотиды – защитные пептиды растительного происхождения. Циклотиды характеризуются антимикробной (в том числе антивирусной), противогельминтной, нематоцидной и инсектицидной активностью. Представителем этого семейства является пептид калата В1 из листьев африканского растения *Oldenlandia affinis*.

Разработаны пептиды, угнетающие процесс слияния оболочек вируса и клетки-хозяина. Для оболочечных вирусов (флавивирuses, ВИЧ и др.) слияние их мембраны и мембраны клетки-мишени – обязательный этап жизненного цикла. Содержащиеся в вирусных мембранах белки слияния послужили основой для разработки пептидов, блокирующих этап входа оболочечных вирусов в чувствительные клетки и, таким образом, инфицирование организма. Примером является препарат Enfuvirtide (Fuseon), используемый в клинике для лечения ВИЧ-инфекции, а также пептид WN83 – имитатор домена IIb E вируса Западного Нила или пептид DN59 – имитатор стволового домена белка E вируса денге-2.

Изучена большая группа пептидов, угнетающих ферментативный комплекс NS2B-NS3pro и другие неструктурные белки оболочечных вирусов (геликазы NS3, белок NS5), образующихся после внедрения оболочечных вирусов внутрь клетки-хозяина. Ингибирование их вызывает торможение процессинга полипротеинов, что в конечном счете приводит к гибели вируса. Исследование пептидных ингибиторов этой группы является также перспективным направлением в области создания противовирусных препаратов.

В целом, данные информационных источников свидетельствует о достаточно интенсивных научных исследованиях по поиску эффективных АВП из числа пептидов защиты хозяина (HDP). К противовирусным пептидам предъявляются такие же требования, как и к другим противовирусным препаратам – они должны нарушать хотя бы один из этапов жизненного цикла вируса [6].



Вирус Западного Нила, ВЗН (West Nile virus, WNV) относится к роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae*. ВЗН является этиологическим агентом лихорадки Западного Нила, острой природно-очаговой инфекции с поражением слизистых оболочек, сосудов, центральной нервной системы. В отношении ВЗН изучена противовирусная активность целого ряда АВП различной природы. Так, установлено, что сильное инактивирующее действие на этот вирус оказал катионный пептид MP7-NH₂, синтетический аналог пептида мастопа-рана, компонента яда осы. Опыты проведены *in vitro*, используя штамм ВЗН NY99, который выращивали на клетках линии Vero. Пептид MP7-NH₂ применяли в концентрации 50 мкМ. Методом бляшек показано, что препарат снижал инфекционность ВЗН более чем на 99%. Механизм его действия заключался в повреждении структуры вириона: оболочка вируса отделялась, РНК выходила наружу и жизненный цикл вируса завершался [4].

Показано, что репродукцию ВЗН в культурах клеток подавляли некоторые препараты из группы пептидных ингибиторов вирусных протеаз. В ходе молекулярного моделирования *in silico* оценке подверглись 28 тетрапептидов с различными аминокислотными последовательностями. Наиболее высокую ингибирующую активность проявил пептид Vz-Ala-Lys-Arg-Arg-CHO, 50% ингибирующая концентрация (IC₅₀) которого составила 0,7 мкМ. Были синтезированы и оценены производные трипептидов (Lys-Lys-Arg), содержащие альдегидную группу в С-концевой области. При концентрации 10 мкМ эти пептиды ингибировали более чем на 89% протеазу ВЗН NS2B-NS3_{pro}. Наиболее активным оказался пептид фенацетил-Lys-Lys-Arg-CHO. Пептид применяли в концентрациях 0,1-200 мкМ. По снижению бляшкообразования выявлено существенное подавление инфекционности ВЗН, штамм Kunjin. Активные ингибиторы протеазы ВЗН NS2B-NS3_{pro} выявлены также среди агматин-пептидных соединений. Эти пептидомиметики взаимодействовали с активным центром протеазы, конкурируя с ее природным субстратом. Еще одной группой ингибиторов протеазы ВЗН явились металлопептидные ингибиторы, состоящие из каталитического аминоконцевого мотива меди (Cu), никеля (Ni) и мотива специфического связывания. Авторы считают, что наиболее перспективным ингибитором NS2B-NS3_{pro} ВЗН пока является пептидилальдегид (фенацетил-Lys-Lys-Arg-CHO) [5].

Изучено действие на ВЗН рекомбинантных пептидов, аналогов человеческого кателицидина LL-37 и бета-дефензина человека hBD-3. Опыты *in vitro* проведены на модели инфекции вирусом Западного Нила первичной культуры кератиноцитов человека. Клетки инкубировали в течение 1 ч с пептидами в конечных концентрациях 1 и 10 мкг/мл. Установлено, что кателицидин LL-37 снижал вирусную нагрузку в супернатанте инфицированных кератиноцитов. Человеческий β-дефенсин типа 3 (hBD-3) репликацию вируса не угнетал. Оба препарата обладали иммуномодулирующим действием, а кателицидин оказывал и прямое инактивирующее действие на вирус. Исследовано влияние на ВЗН так-



же синтетического аналога кателицидина серого короткохвостого опоссума. Идея изучения антимикробных свойств защитных пептидов хозяина (кателицидинов) этого животного обоснована высокой резистентностью последнего к суровым условиям среды обитания и патогенным микроорганизмам. Было изучено *in silico* 19 кателицидинов (ModoCath-1–19) и отобрано из них три активных вещества (ModoCath-1, -5 и -6) с высокой антимикробной активностью против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Эти пептиды проявляли не очень высокую цитотоксичность, не деградировали в крови, были устойчивы к NaCl и pH. Методом твердофазного пептидного синтеза были синтезированы аналоги этих активных пептидов. Оценка их противовирусного действия проведена на клиническом штамме ВЗН в опытах *in vitro* на первичных кератиноцитах человека. Установлено, что кателицидин ModoCath-5 оказывал сильное противовирусное действие против ВЗН, ингибируя его репликацию, что приводило к уменьшению продукции вируса примерно в 500 раз. В клеточном монослое ModoCath-5 снижал вирусную нагрузку на 93%. Другие пептиды, ModoCath-1 и ModoCath-6, оказались неактивными. Механизм противовирусного действия пептидов опоссума авторам установить не удалось, получены лишь данные, что эти препараты не обладали прямым вирулицидным действием. Авторы полагают, что эти препараты и ряд других пептидов-кателицидинов (LL-37, protegrin-1, SMAP-29, VMAP-27, temporin) заслуживают дальнейшего изучения, так как помимо высокой противовирусной активности, имеют невысокую цитотоксичность для клеток млекопитающих [2].

Положительные результаты получены при изучении противовирусного эффекта на ВЗН пептидов, воздействующих на слитые белки класса II гликопротеина оболочечных вирусов. Используя методы биоинформатики, был создан ряд пептидов, воздействующих на белок E и препятствующих проникновению ВЗН в клетки-мишени. Эти ингибирующие пептиды были сходны по аминокислотной последовательности с некоторыми доменами белка E, в частности, с доменом IIb и стволовым доменом вирусов денге или ВЗН. Наиболее изучены синтетические пептиды DN59, WN53, WN83. Их оценку проводили в опытах *in vitro* на клетках линии LLC-MK2. Критерием активности препаратов служил уровень ингибции бляшкообразования. Пептид DN59 ингибировал инфекцию ВЗН, штамм Египет 101, на 99% при концентрациях менее 25 μM . Достаточно сильная ингибирующая активность в отношении ВЗН выявлена у пептидов WN53 и WN83, аналогов перекрывающихся областей доменов I/II белка E этого вируса. Максимальная ингибирующая активность пептидов WN53 и WN83 против ВЗН составила $56,0 \pm 3,0\%$ при концентрации 99 μM и $70,0 \pm 3,0\%$ – при 128 μM соответственно. Токсичность изученных пептидов была невысокой: ни один из этих препаратов не проявил признаков клеточной токсичности даже в дозе 100 мкг/мл. Поскольку стволовая преякорная область белка E, которой соответствует пептид DN59, у флавивирусов высококонсервативна, существует



предположение, что этот ингибитор входа вирусов и его аналоги будут эффективны против других опасных флавивирусов (японского энцефалита, клещевого энцефалита и др). Поиск таких соединений, вероятно, является перспективным путем разработки противовирусных препаратов.

В ряде работ выявлено, что пептиды домена DIII из оболочек флавивирусов также предотвращали адсорбцию ВЗН на рецепторах и, таким образом, предотвращали проникновение этого вируса в клетки хозяина. Например, в опытах на клетках Vero, обработанных одним из рекомбинантных пептидов домена DIII ВЗН, вход ВЗН был снижен на 60% [6].

На модели вирусоподобных частиц ВЗН (VLP WNV) оценена противовирусная активность пептида дурамицина из класса антибиотиков лантипептидов (лантибиотиков). Лантибиотики – антибиотические пептиды, содержащие тиоэфирные аминокислоты лантионин и метиллантионин. Они входят в группу бактериоцинов класса I, синтезируемых рибосомами грамположительных бактерий *Streptococcus*, *Streptomyces* для защиты от других микроорганизмов. В рибосомах синтезируются препептиды, которые затем в результате посттрансляционной модификации трансформируются в лантибиотики, обладающие широким спектром антимикробной активности. Действие лантибиотика дурамицина на VLP WNV оценивали в опытах *in vitro* на клетках почек эмбриона человека линии 293T, содержащих рецепторы hTIM1. Для флавивирусов эти рецепторы служат воротами входа в организм человека. Учитывая, что дурамицин в высоких концентрациях обладает токсичными свойствами, он был заменен его производным – биотин-дурамицином, менее токсичным. Вирусоподобные частицы VLP WNV предварительно инкубировали с различными концентрациями пептида и использовали для инфицирования клеток. Установлено, что пептид ингибировал инфекцию VLP WNV при концентрации дурамицина, равной 1 μM , полностью блокируя проникновение возбудителя в клетки [3].

Таким образом, проведен поиск и анализ информационных источников за 2013-2024 гг. по проблеме разработки АВП, в том числе активных против возбудителя актуальной для Российской Федерации природноочаговой инфекции – лихорадки Западного Нила. Специфические средства профилактики и терапии ЛЗН отсутствуют, проводится патогенетическое и симптоматическое лечение. Испытана эффективность противовирусного препарата рибавирина, специфических иммуноглобулинов из крови переболевших, препаратов интерферона, однако полученные результаты не позволяют оценить однозначно их эффективность. Кроме того, они обладают побочным действием.

Отсутствие этиотропных препаратов для терапии ЛЗН привело к необходимости поиска таковых среди новой группы соединений – пептидов защиты хозяина (НДР). Они являются первой линией защиты при проникновении микроорганизмов в чувствительные клетки человека, животных и растений, их отличают быстрота и широкий спектр действия, к ним не формируется резистентность.



Проведенный анализ данных литературы позволил установить, что в мире проводятся обширные исследования по изучению противовирусной эффективности пептидов различной природы. Поиск и оценку препаратов проводят с помощью современных методов биоинформатики, *in silico*, *in vitro* на первичных и перевиваемых линиях культур клеток, *in vivo* на чувствительных животных. Выявлены эффективные АВП из семейств дефензинов, кателицидинов, лантипептидов. Из рыб, моллюсков и амфибий получены АВП клаванины, мирабимиды, магаинины, дермасептины. Яды членистоногих оказались обильным источником АВП: противовирусным действием обладали пептиды цекропин, мастопаран, мелиттин, лактарцин, мукропорин и др. Также выявлены активные АВП в токсинах змей. Пептид калата В1 растительного происхождения оказался эффективным против вирусов денге. Выделены из природных источников, а также получены путем химического синтеза активные АВП – ингибиторы вирусных протеаз NS2B-NS3pro и других неструктурных белков оболочечных вирусов (геликазы NS3, белка NS5). Активными АВП оказались пептиды, угнетающие процесс слипания оболочек вируса и клетки-хозяина (пептиды WN83, DN59).

В отношении вируса Западного Нила установлено, что пептид MP7-NH2, синтетический аналог пептида мастопарана, обладал сильным инактивирующим действием. Выявлен эффективный ингибитор протеазы ВЗН – пептид фенацетил-Lys-Lys-Arg-CHO. Рекомбинантные аналоги человеческого кателицидина LL-37 и кателицидина опоссума подавляли репродукцию ВЗН в опытах *in vitro* на первичных кератиноцитах человека, которые являются воротами входа этого вируса в организм человека. Эффективными АВП оказались пептиды DN59, WN53, WN83, воздействующих на слитые белки класса II гликопротеина оболочки Е вируса Западного Нила.

Выявленные АВП пока проходят доклиническое изучение. Присущий им ряд недостатков (вызывают гемолиз, разрушаются при введении парентерально или через рот, высокая стоимость) мешает внедрению в практику. Тем не менее, некоторые АВП нашли применение в клинике: препарат пептидной природы enfuvirtide (Fuseon) используется в клинике для лечения ВИЧ-инфекции; еще несколько пептидов – ингибиторов протеазы ВИЧ – проходят клинические испытания. Предполагается, что разработка методов получения рекомбинантных аналогов многих природных АВП позволит внедрить их в практику.

Выводы. 1. Выявлены антивирусные пептиды, являющиеся факторами естественной резистентности людей, животных, растений; на их основе получены синтетические и рекомбинантные аналоги с высокой антивирусной активностью. 2. В отношении вируса Западного Нила высокую ингибирующую активность проявили катионный пептид MP7-NH2, синтетический аналог пептида мастопарана; пептид фенацетил-Lys-Lys-Arg-CHO; ингибиторы входа вируса в чувствительные клетки пептиды DN59, WN53, WN83; рекомбинантные аналоги кателицидинов.



Список литературы:

1. Путинцева Е.В. [и др.] Лихорадка Западного Нила: анализ эпидемиологической ситуации в Российской Федерации в 2023 г., прогноз на 2024 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2024. № 1. С. 89 – 101.
2. Chessa C. [et al.] Antiviral Effect of hBD-3 and LL-37 during Human Primary Keratinocyte Infection with West Nile Virus // Viruses. 2022. № 14(7) P. 1552. DOI: 10.3390/v14071552.
3. Richard A.S. [et al.] Virion-associated phosphatidylethanolamine promotes TIM1- mediated infection by Ebola, dengue, and West Nile viruses // Proc Natl Acad Sci U S A. 2015. Vol. 112. P. 14682–14687.
4. Sample C.J. [et al.] A mastoparan-derived peptide has broad-spectrum antiviral activity against enveloped viruses // Peptides. 2013. № 48. P. 96-105. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.07.014.
5. da Silva-Júnior E.F., de Araújo-Júnior J.X. Peptide derivatives as inhibitors of NS2B-NS3 protease from Dengue, West Nile, and Zika flaviviruses // Bioorg Med Chem. 2019. Vol. 27. № 18. P. 3963-3978. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.07.038.
6. Vilas Boas L.C.P. [et al.] Antiviral peptides as promising therapeutic drugs // Cell. Mol. Life Sci. 2019. Vol. 76. P. 3525-3542.

ГЕЛЬМИНТОЗЫ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ

Кдирбаева Ф.Р.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. В настоящее время актуальной проблемой является проблема гельминтозов у детей. В статье изложены результаты проведения оценки знаний семейных врачей с помощью анкет с вопросами о скрининге, диагностике и лечении детей. Информированность врачей о клинических проявлениях гельминтозов у детей имеет большую роль в проведении эффективного лечения. Рассмотрены данные о распространенности гельминтозов у детей в практике семейных врачей. Необходима настороженность врачей в отношении профилактики гельминтозов у детей.

Ключевые слова: гельминтозы, дети, скрининг, диагностика, лечение.

Введение. Проблема гельминтозов в наше время продолжает волновать врачей и многих людей по всему миру. По данным Всемирной организации



здравоохранения, кишечные гельминтозы среди паразитозов стоят на 2-м месте после диарей – их частота составляет более 3,5 млрд. случаев в год. Эксперты Всемирного банка ставят кишечные гельминтозы на 4-е место среди ведущих причин ущерба, причиняемого болезнями человека [1]. Вместе с тем, по мнению экспертов ВОЗ, гельминтозы в настоящее время в какой-то мере стали «забытыми болезнями» – во всем мире наблюдается недооценка их медико-социальной значимости. Даже в эндемичных странах им уделяется недостаточное внимание как со стороны органов здравоохранения, так и населения. Проведенные научные исследования раскрыли новые стороны социально-экономической значимости кишечных паразитозов, многостороннее негативное воздействие на физическое и психическое развитие детей, на повышение частоты выявляемости у них различных заболеваний [2]. Анализ литературы показал, что наиболее эффективными препаратами для лечения аскаридоза являются производные карбаматбензимидазола (альбендазол, мебендазол, медамин) и тетрагидропиридина (пирантел) [3]. В практике семейного врача необходимым является своевременное выявление гельминтоза среди детей, проведение массовых профилактических осмотров среди детей и подростков, усиление профилактических мероприятий, в частности санитарно-просветительной работы.

Цель исследования. Изучение знаний семейных врачей о проведении скрининга, лечении и профилактике гельминтозов у детей.

Материалы и методы. Для проведения работы были использованы данные анкетирования врачей семейных поликлиник. Анкета содержала 12 вопросов:

1. На основании какого приказа МЗ РУз проводятся скрининг на гельминтоз у детей?
2. В каком возрасте необходимо проводить скрининг обследование на гельминтозы?
3. В какие возрастные периоды чаще выявляются гельминтозы у детей?
3. Как часто необходимо проводить обследование на гельминтозы у детей?
4. На чем основывается диагностика гельминтозов?
5. Какие признаки могут говорить о наличии гельминтозов?
6. К формированию каких заболеваний приводят гельминты?
7. Какие гельминты часто определялись у детей в вашей практике?
8. Какие изменения могут быть при гельминтозе в общем анализе крови?
9. Какие методы диагностики гельминтозов вы знаете?
10. Какие препараты вы назначаете детям с гельминтозами?
12. Как вы думаете, какие меры профилактики можно использовать с целью уменьшения распространенности гельминтозов у детей?

Проведен анализ полученных ответов из 30 анкет с последующей статистической обработкой.



Результаты и обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что все врачи отметили, что, на основании № 210 приказа «О методах реализации профилактических и скрининговых программ среди населения с целью улучшения качества патронажной службы» Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 27 июля 2022 года, у детей в возрасте от 2 до 10 лет, один раз в год проводится скрининг на гельминтозы. Было отмечено врачами, что пики выявленных гельминтозов у детей отмечаются в следующие возрастные периоды – 2-3 года, 4-7 лет, 10-14 лет. Распространенным методом диагностики, часто применяемые в практике, является трехкратное исследование соскоба на яйца глист и копрологическое исследование. Также врачами было отмечено, что в проведенных исследований у детей, в структуре гельминтозов первое место занимали острицы (80%), далее аскариды (18%), и гименолепидоз (2%). У детей с гельминтозами выявляли такие клинические проявления, как аллергические болезни (70%), функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (65%), абдоминальные боли (30%), нарушение ночного сна (35%) и аппетита (50%). Врачи перечислили, что при осмотре детей с гельминтозами выявлялись такие изменения, как отставание в физическом развитии, недостаточная прибавка массы тела или снижение ее в течение какого-то периода времени. Наблюдалось появление бледности кожных покровов, неприятный запах изо рта, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, гиперсаливация, проявления гиповитаминоза. В ответах врачей было указано, что родители замечали у детей такие симптомы, как тошнота, боли в животе, жидкий стул, беспокойный сон и аллергических проявления. Результаты анкет показали, что 90% врачей отметили у детей с гельминтозами такие изменения в общем анализе крови, как анемия и повышение эозинофилов. В лечение гельминтозов у детей по результатам анкетирования, врачи отметили что использовали следующие препараты; мебендазол 400 мг, альбендазол 100 мг, пирантел 10 мг/кг. Поскольку высок риск распространения гельминтозов среди детей организованных коллективов, преимущественно посещающих дошкольные и детские образовательные учреждения, скрининг направлен на выявление гельминтозов у детей от 2 до 10 лет. Гельминтозы способствуют формированию хронических заболеваний (холецистит, желчнокаменная болезнь, панкреатит, колит, бронхиальная астма, атопический дерматит), психоэмоциональных нарушений (хроническая усталость, раздражительность, тревожность, гиперактивность у детей), анемии. Диагностика гельминтозов должна включать предварительную клиническую оценку в сочетании с лабораторными методами. Это макро- и микроскопические исследования фекалий, биологических жидкостей и тканей организма, серологические исследования, клиничко-лабораторные, эндоскопические методы. По данным результатов проводимая антигельминтная терапия была направлена на снижение заболеваемости гельминтозов среди детей.



Выводы. Таким образом, в настоящее время необходимо улучшить настороженность семейных врачей в отношении гельминтозов у детей. Профилактика должна быть направлена на информированность родителей при помощи ознакомительных буклетов.

Список литературы:

1. Васечкина Л.И., Тюрина Т.К., Пелепец Л.П., Акинфиев А.В. Особенности терапии при паразитарных инвазиях у детей // *Лечащий врач*. 2013. №10. С. 62-66
2. Гаврилова Е.П., Васильев В.В., Лобзин Ю.В. Клиника диагностика и лечение наиболее часто встречающихся гельминтозов человека: Учебное пособие. СПб: типография «Радуга». 2014. 80 с.
3. Печуров Д.В., Тяжева А.А. Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение // *Русский медицинский журнал*. 2014. №3. С. 242-246.
4. Черникова Е.А., Дрынов Г.И. Гельминтозы в практике врача аллерголога // *Астма и аллергия*. 2016. №1. С. 27-32.

ОПЫТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Ковальчук А.С.¹, Лиознов Д.А.^{2,3}, Самарина А.В.^{2,4}, Кучерявенко А.Н.¹

¹СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»,

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ,

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ,

⁴СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,

Санкт-Петербург

Резюме. Применение антибиотиков, для лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) у беременных женщин, имеет ряд ограничений. У препаратов, которыми возможно проводить терапию ОКИ вне беременности, отсутствуют показания для применения во время гестации, учитывая их возможное влияние не только на организм женщины, но и на состояние внутриутробного плода.

Ограниченное число работ посвящено антибактериальной терапии ОКИ у беременных. Так, описывается применение цефтриаксона, амоксициллина с клавулановой кислотой, секнидазола и офлоксацина для лечения шигел-



леза у беременных [3]. Однако, не рассматривается вопрос влияния данных антибактериальных препаратов на состояние новорожденных.

В настоящее время в нашей стране отсутствуют регламентирующие документы, регулирующие назначение антибактериальных препаратов для лечения ОКИ во время беременности. Нами не найдены отечественные работы, посвященные применению антибиотиков при лечении ОКИ во время беременности и их влиянию на течение беременности и состояние новорожденных.

Цель исследования. Охарактеризовать течение ОКИ у беременных на фоне этиотропной терапии и оценить возможное влияние антибиотиков на состояние новорожденных.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ течения ОКИ и состояния новорожденных по шкале Апгар в трех группах женщин соответственно: 1. 60 беременных с ОКИ, родоразрешенных при доношенном сроке (основная группа); 2. 30 небеременных женщин, больных ОКИ (группа сравнения I) и 3. 60 здоровых беременных, родоразрешенных при доношенном сроке (группа сравнения II).

Выводы. Результаты проведенного исследования показали безопасность для новорожденных применения антибактериальной терапии для лечения ОКИ у рожениц с доношенным сроком беременности. Установлена одинаковая эффективность лечения ОКИ у беременных препаратами цефалоспоринов III поколения и производных нитрофурана.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, беременность, роды, антибактериальная терапия.

Цель исследования. Охарактеризовать течение ОКИ у беременных на фоне этиотропной терапии и оценить возможное влияние антибиотиков на состояние новорожденных.

Материал и методы. В исследование включены 150 женщин, родоразрешенных или получавших лечение ОКИ в акушерском отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга в 2017-2019 гг. Исследуемые были распределены в 3 группы. Основная группа включала 60 беременных с ОКИ, поступивших и родоразрешенных при доношенном сроке. Группа сравнения I включала 30 небеременных женщин, репродуктивного возраста, больных ОКИ. Группа сравнения II включала 60 здоровых беременных, родоразрешенных при доношенном сроке. Назначение этиотропной терапии проводилось эмпирически, принимая во внимание клинические проявления заболевания и эпидемиологический анамнез. Анализ эффективности этиотропной терапии на течение ОКИ проводили с учетом изменения показателей температуры тела, числа случаев рвоты и дефекации в течение трех дней с момента начала антибактериальной терапии в стационаре. Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения.



Результаты и обсуждение. Этиологическая расшифровка возбудителей ОКИ не выявила статистически достоверных различий у беременных ($n=60$) и небеременных женщин ($n=30$). У беременных ОКИ были вызваны преимущественно условно-патогенной флорой. Так, *Enterobacter* spp. выявлялись в 31% случаев ($n=19$), *Klebsiella* spp. и *Citrobacter* spp. – по 20% ($n=12+12$). Реже ОКИ были вызваны *Hafnia* spp. (8%, $n=5$), *Proteus* spp. (7%, $n=4$) и *Enterococcus* spp. (3%, $n=2$). Лишь в одном случае установлена дизентерия Зонне (2%). ОКИ вирусной этиологии были ассоциированы с *Norovirus* в 7% ($n=4$) и *Rotavirus* в 2% ($n=1$).

У небеременных женщин ОКИ чаще были вызваны *Klebsiella* spp. (36,6%, $n=11$), *Citrobacter* spp. (23,3%, $n=7$) и *Enterobacter* spp. (13,3%, $n=4$). Реже ОКИ были ассоциированы с *Salmonella enteritidis* и *Hafnia* spp. (2 случая и по 6,6% соответственно), а также с *Proteus* spp., *Yersinia enterocolitica* и *Pseudomonas aeruginosa* (по 1 случаю и по 3,3% соответственно). Из ОКИ вирусной этиологии зарегистрирован лишь один случай норовирусной инфекции (3,3%).

Этиотропное лечение назначали эмпирически, принимая во внимание клинические проявления ОКИ и эпидемиологический анамнез. Антибиотики были назначены 50% беременных ($n=30$) и 93% небеременных женщин ($n=28$) с ОКИ в первые сутки поступления в стационар. Цефалоспорины III поколения были назначены 56,6% беременных ($n=17$), производные нитрофурана – 36,6% ($n=11$), антибиотики пенициллинового ряда – в 6,8% случаев ($n=2$). Производные нитрофурана беременным назначали после проведения врачебной комиссии и с письменного согласия женщины, учитывая, что беременность является противопоказанием к приему данной группы препаратов. Небеременным женщинам цефалоспорины III поколения назначали в 57,1% ($n=16$), производные нитрофурана – в 17,9% ($n=5$), фторхинолоны – в 25% случаев ($n=7$).

ОКИ у небеременных женщин достоверно чаще сопровождались лихорадкой по сравнению беременными (85,7% и 43,3% соответственно, $p=0,001$). Менее выраженная лихорадочная реакция, у женщин во время беременности, вероятно, связана с выработкой плацентой кортикостероидов [1], которые подавляют активность фосфолипазы A2 и способствуют уменьшению выработки медиаторов воспаления и арахидоновой кислоты, приводя к снижению образования простагландинов [2]. Вследствие вышперечисленных процессов уменьшается выработка эндогенных пирогенов, которые, воздействуя на преоптическую область гипоталамуса, вызывают лихорадку, что приводит к более редкому повышению температуры тела при ОКИ у беременных.

Диарею регистрировали у всех больных основной группы и группы сравнения I. Рвота была у 60,0% ($n=36$) беременных и у 46,4% ($n=13$) небеременных женщин, получавших антибактериальную терапию. Не установлено различий в частоте диареи и рвоты, и динамике их купирования у беременных и небеременных, получавших антибиотики.



Сравнительный анализ терапевтического эффекта цефалоспоринов III поколения и производных нитрофурана на течение ОКИ у беременных с доношенным сроком не выявил различий в динамике показателей температуры тела, числа случаев рвоты и дефекации.

Не установлена связь между антибактериальной терапией ОКИ у рожениц и показателями шкалы Апгар через 1 и 5 минут после родов при сравнении состояния детей, рожденных женщинами, получавшими и не получавшими антибиотики (группа сравнения II).

Выводы. Результаты проведенного исследования показали безопасность для новорожденных применения антибактериальной терапии для лечения ОКИ у рожениц с доношенным сроком беременности. Установлена одинаковая эффективность лечения ОКИ у беременных препаратами цефалоспоринов III поколения и производных нитрофурана. Однако, отсутствие негативного влияния производных нитрофурана на состояние детей при рождении требует дальнейшего изучения в связи с небольшой выборкой пациенток, получавших данную терапию.

Список литературы:

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., доп. и перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.
2. Регистр лекарственных средств России. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_287.htm.
3. *Shigellosis and Pregnancy in French Guiana: Obstetric and Neonatal Complications* / M. Parosot, A. Jolivet, R. Boukhari, G. Carles // *Am. J. Tropical Med. Hygiene*. 2016. Vol. 95. P. 26-30.

**АМЕБИАЗ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ У МОЛОДЫХ
ЛЮДЕЙ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ
КОМПЛЕКСА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ**

Козлов К.В., Ляшенко Ю.И., Миклуш П.И.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Ретроспективно проанализирована медицинская документация 13 больных амебиазом с летальным исходом, подвергавшихся продолжительное время воздействию комплекса неблагоприятных для организма факторов. Предварительными диагнозами болезни значились «Острая дизентерия», «Острый энтероколит», «Тифо-паратифозное заболевание», «Вирусный гепа-



тит» и «Крупозная пневмония». Амебиаз диагностирован у большинства на 6-18 дни болезни после лапаротомии (у 9 чел. – в связи с появлением симптомов перитонита и у 4 чел. – проффузных, не поддававшихся медикаментозной коррекции, кишечных кровотечений). Лапаротомия выявила у 3 больных перфорацию амебной язвы слепой кишки в сочетании с множественными язвенными поражениями также и восходящей, у 1, соответственно, восходящей с поперечноободочной, у 2 – сигмовидной с нисходящей, у 1 – прямой с сигмовидной, у 1-некроз купола слепой кишки с подпайкой ее к брюшине и еще у 1 – вскрывшийся в брюшную полость амебный абсцесс печени. Двух больных подвергли лапаротомии дважды: страдавшего брюшным тифом – в связи с проффузным не устранявшимся консервативными методами кровотечением из подвздошной, а затем - с перфорацией амебной язвы толстой кишки и реконвалесцента месячной давности после брюшного тифа – с перитонитом, обусловленным перфорацией амебной язвы толстой кишки и с развившейся в последующем несостоятельности операционных швов. Летальный исход болезни в большинстве случаев наступал через 1-5 дней после хирургического вмешательства был связан с прогрессировавшим инфекционно-токсическим шоком. Наряду с отмеченным, у 5 чел. заболевание осложнено амебными абсцессами печени. У всех умерших посмертно выявлены распространенный язвенно-некротический колит с вовлечением в патологический процесс не меньше двух смежных отделов органа, фибринозно-гнойный перитонит, двухсторонняя нижнедолевая очаговая, сливная (у одного - крупозная) пневмония и дистрофия внутренних органов.

Ключевые слова: амебиаз, кишечные и внекишечные осложнения амебиаза, инфекционные болезни в экстремальных условиях среды обитания.

Цель исследования. Выяснить клинические особенности амебиаза с летальным исходом у молодых людей, подвергавшихся воздействию комплекса неблагоприятных для организма (жаркого климата и горно-пустынной местности, физического и нервно-психического перенапряжения, нерациональности питания и водообеспечения, обусловленных военной обстановкой) факторов.

Материал и методы. Работа основана на ретроспективном анализе медицинской документации (выписок из историй болезни и копий протоколов патологоанатомических исследований) 13 ушедших из жизни больных амебиазом молодых людей в возрасте 19-26 лет, подвергавшихся в течение 6-16 месяцев воздействию комплекса неблагоприятных для организма (климатоэкологических – жаркого климата и горно-пустынной местности, физического и нервно-психического перенапряжения, нерациональности питания и питьевого режима, связанных с боевыми действиями) факторов. Результаты клинических и клинико-лабораторных исследований умерших пациентов сопоставлены с материалами аутопсии.¹



Введение. Амебиаз – инфекционное заболевание, сопровождающееся язвенным поражением различных отделов толстой кишки, характеризующееся в большинстве случаев симптомами легко текущего (без нарушения работоспособности) диарейного с тенденцией к рецидивирующему течению заболевания [1-3]. Имеются сведения, что в сочетании с брюшным тифом, шистосомозом, тропфологической недостаточностью и травмами часто имеет тяжелое течение [3, 4]. Однако особенности заболевания у людей, подвергающихся продолжительному воздействию комплекса экстремальных факторов, изучены недостаточно. Необходимость такой информации обусловлена сравнительно частым участием воинских контингентов людей в миротворческих и других военного характера миссиях в эндемичных по данной инфекции регионах мира с неблагоприятными для здоровья людей климатическими условиями.

Результаты и обсуждение. Симптоматика начального периода. Начальный период болезни согласно анамнестическим данным в большинстве случаев продолжался от 7 до 11 суток и характеризовался общей слабостью, диареей с учащением до 2-4-х раз/сутки позывов к дефекации и неоформленным характером кала, в отдельных случаях – периодической умеренно выраженной болью в животе, субфебрильными или фебрильными показателями температуры тела, служившие у 6 чел. основанием для предварительного диагноза «Острый энтероколит» или «Острая дизентерия». У 4 пациентов в первые дни развивались интоксикация, послабляющего или неправильного типа фебрильная лихорадка, которые являлись предпосылкой диагностики «Тифо-паратифозного заболевания». У 2-х чел., наряду с умеренно выраженными нарушениями самочувствия, на 6-й и на 8-й дни последовательно появлялись симптомы нарушения пигментного обмена (потемнение мочи, умеренная иктеричность склер, 1,5-2,5 кратное, по сравнению с максимальными физиологическими показателями, повышение содержания в крови содержания билирубина) и в 2-2,5 раза – увеличение значений аланиновой трансминазы, которым выставлен предварительный диагноз - «Вирусный гепатит». Еще один из пациентов анализируемой группы поступил в лечебное учреждение с признаками «Крупозной пневмонии».

Период разгара амебиаза. Период разгара болезни у 9-ти чел. начался на 7-17 сутки в связи с усилением или присоединением общей слабости, периодической боли преимущественно внизу живота, тяжести в голове, повышения до еще более высокого уровня температуры тела (в одном случае – с ознобом), тахикардии (пульс в диапазоне 92-110 уд/мин), тенденции или различной выраженности

¹Авторы приносят признательность военным врачам-инфекционистам Кифоренко И.В., Ходжаеву Г.А., Юркаеву М.Н., Юрову А.И., а также специалистам 343-й патолого-анатомической лаборатории М.В. Гамкрелидзе и А.В. Юдину за совместную работу по оказанию медицинской помощи инфекционным больным в Афганистане и участие в выявлении и документации медицинской информации, использованной при подготовке данной статьи



артериальной гипотонии, симптомов раздражения брюшины, в том числе в двух случаях – в сочетании с кишечным кровотечением. Лапаротомия выявила у 7 чел. перфорации толстой кишки (у 3 из них – слепой в сочетании с язвенными поражениями восходящей, у 1 – восходящей с поперечноободочной, и еще у 2 – сигмовидной с прямой и у 1 – прямой с сигмовидной), у 1 – некроз участка купола слепой кишки с подпайкой ее к париетальной брюшине и у 1 – вскрытие амебного абсцесса в брюшную полость. У 4 пациентов он начался с присоединения проффузного кишечного кровотечения. Всем пациентам с проффузными кишечными кровотечениями, в том числе с последовательным присоединением перфорации толстой кишки, выполнены субтотальная резекция пораженных отделов органа с наложением колоно-, а в одном случае – также и илеостомы, дренаж брюшной полости. Одному из больных брюшным тифом хирургическое вмешательство осуществляли дважды: – первый раз на 11-й день в связи с проффузным паренхиматозным кишечным кровотечением, при котором выполнена резекция 120 см подвздошной кишки», наложена илеостома и поставлен дренаж, брюшной полости, а также спустя 5 дней – с появлением симптомов «острого живота», обусловленных перфорацией амебной язвы слепой кишки. У всех оперированных в течение первых 6-4-х часов – постоперационного периода развивались прогрессирующие, не поддававшиеся медикаментозной коррекции явления сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности, которые на протяжении 2-4 дней обуславливали наступление летального исхода.

Амебиаз, осложненный амебными абсцессами печени. Он диагностирован у 5 чел., в том числе у 2 – с предварительным диагнозом «Вирусный гепатит». У одного из пациентов с т.н. вирусным гепатитом на 9-й день – присоединились прогрессирующие боли в животе, одышка, тахикардия, низкие показатели артериального давления, симптомы раздражения брюшины и примеси крови в кале, а у второго на 13 день – боли внизу живота, сочетавшиеся с проффузным, не поддававшимся медикаментозной коррекции кишечным кровотечением, сопровождавшимся развитием в течение 2-х суток выраженной анемии, острой сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности. В обоих случаях при лапаротомии обнаружены перфорации толстой кишки (в первом – восходящей, а во втором – купола слепой), кровотечение из аррозированных язв слепой кишки, множественные абсцессы печени (у первого – вскрывшийся абсцесс верхнего полюса размером 5х5 см и 3 полостные образования на глубине 1,5-2,5 см размером 5х5, 3х3 и 2х2 см – в правой, а также размером 6х5 см – в левой доле органа, у второго-три абсцесса (2 – диаметром 14, 2 и 0,4 см – в правой доле и один размером 2,0 см – в левой), а также фибринозно-гнойный перитонит.

У третьего пациента с предварительным диагнозом «Тифо-паратифозное заболевание» на 10-й день болезни присоединились признаки кишечного кровотечения, а на 17-й – симптомы раздражения брюшины, расценивавшиеся,



как результат перфорации пораженных пейеровых бляшек подвздошной кишки. Лапаротомия выявила, кроме множественных язвенных поражений слепой и восходящей кишки перфорацию язвы слепой, 3 абсцесса печени, фибринозно-гнойный перитонит. После оказания необходимого объема хирургической помощи состояние пациента сравнительно быстро усугублялось нарастанием симптомов острой сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности, обусловивших в течение суток уход его из жизни.

У четвертого пациента, страдавшего средней тяжести острым диарейным заболеванием, с 9-го дня болезни состояние существенно ухудшилось (присоединились высокая лихорадка с максимальными показателями в вечернее время до 39,2 градусов, тахикардия, артериальная гипотония и одышка). На 10-й день присоединились признаки раздражения брюшины. Лапаротомия обнаружила язвенный колит с поражением слепой, восходящей и поперечноободочной кишки, осложненный перфорацией язвы поперечноободочной, разлитой фибринозно-гнойный перитонит, абсцесс правой доли печени диаметром 14 см. Через сутки после оказания необходимого хирургического пособия больной скончался при явлениях прогрессирующей, не поддававшейся медикаментозной коррекции острой сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности.

У пятого пациента с предварительным диагнозом «Правосторонняя крупозная пневмония» на 8-й день госпитализации присоединились выраженная диарея с примесью в кале крови, тахикардия, артериальная гипотония, а также прогрессирующая острая дыхательная недостаточность. На 15-й день болезни выполнена пункция плевры: эвакуировано 1500 мл гнойно-геморрагического экссудата, расцененного, как следствие абсцесса (гангрены) правого легкого, осложнившегося эмпиемой плевры. На 17-й день присоединилось проффузное не поддававшееся медикаментозной коррекции кишечное кровотечение и анемия. Лапаротомия обнаружила язвенно-некротический колит с поражением слепой и восходящей кишки, кровотечение из аррозированных сосудов слепой, множественные абсцессы печени (в правой доле – вскрывшийся в плевральную полость размером 8x9x3, в левой – один диаметром 4 см и 4 – более мелкие). После оказания необходимого объема хирургической помощи отмечали прогрессирование не поддававшегося медицинской коррекции инфекционно-токсического шока, обусловившего через 2 суток наступление летального исхода.

Амебиаз у реконвалесцента после брюшного тифа. Повторное заболевание реконвалесцента месячной давности после брюшного тифа, сопровождавшееся симптомами интоксикации, фебрильной лихорадкой, умеренно выраженной диареей) расценено, как проявление рецидива перенесенной болезни. На 10-й день развились признаки раздражения брюшины, которые были интерпретированы, как симптомы перитонита в результате перфорации брюшнотифозных язв. При лапаротомии выявлены язвенное поражение слепой, восходящей и поперечноободочной кишки, перфорация язвы поперечноободочной и



гнойно-фибринозный перитонит. Выполнены субтотальная резекция пораженных отделов толстой кишки, наложены колостома и дренаж брюшной полости. Через 9 дней тяжело протекавшего послеоперационного периода вторично развились симптомы перитонита. Релапаратомия, обнаружила несостоятельность колостомы, разлитой перитонит и множественные межпетлевые абсцессы. Осуществлены реконструкция колостомы, вскрытие межпетлевых абсцессов, дренаж брюшной полости. После повторного оперативного вмешательства состояние больного быстро ухудшалось, нарастали признаки острой сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности, которые спустя четверо суток привели больного к смерти.

Амебиаз у больных брюшным тифом. Из 13-ти умерших с амебиазом пациентов 2-е страдали брюшным тифом. У одного из них на 11-й день болезни развилось проффузное не поддававшееся медикаментозной коррекции кишечное кровотечение. При лапаратомии установлено, что оно происходило из подвздошной кишки, носило паренхиматозный характер и сочеталось с язвенным поражением слепой. Выполнены резекция илеоцекального угла и 105 см подвздошной кишки, наложены илеотрансверзоанастомоз «бок в бок» и дренаж брюшной полости. Состояние больного после оперативного вмешательства быстро ухудшалось и сопровождалось повторным (через 5 дней) появлением симптомов раздражения брюшины. Релапаратомия выявила перфорацию сигмовидной кишки, перитонит и межпетлевые абсцессы. После резекции пораженного отдела толстой кишки, сигмостомии, вскрытия абсцессов и дренажа брюшной полости быстро прогрессировали явления интоксикации, сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности, обусловившие на третий день наступление летального исхода болезни.

Второй пациент, поступил в лечебное учреждение на 12-й день болезни в крайне тяжелом состоянии с симптомами перитонита. При лапаратомии выявлены язвенно-некротическое поражение подвздошной, распространенный язвенный (амебный) колит с перфорацией язв прямой и сигмовидной кишки. Через 2 часа после выполнения необходимого объема хирургической помощи наступили остановка сердца и дыхания, реанимационные мероприятия были безуспешными.

Результаты патологоанатомического исследования тел умерших. У всех ушедших из жизни пациентов выявлены распространенный язвенно-некротический колит с поражением не менее двух смежных отделов толстой кишки с инфильтрацией слизистой сегментоядерными лейкоцитами и лимфоцитами с примесью в ряде случаев крупных клеток с зернистой базофильной цитоплазмой и одним-двумя ядрами (амебы), фибринозно-гнойный перитонит, двухсторонняя очаговая (в одном случае – крупозная с гнойным плевритом) пневмония, дистрофические изменения внутренних органов, у пациентов с абсцессами печени – очаговый гепатит (нарушение балочной структуры ткани за счет обширных участков некроза и некробиоза большинства гепатоци-



тов при сохранении местами строения печеночных долек, преимущественно центрлобулярная глыбчатость цитоплазмы клеток с отсутствием в них ядер, с наиболее выраженными нарушениями структуры ткани органа (некрозы гепатоцитов, холестаза и диффузная или очаговая гистиоцитарно-лимфоцитарная инфильтрация с примесью полинуклеаров) в примыкающих к стенке абсцесса местах, в большинстве случаев – различной выраженности геморрагический синдром. У страдавших брюшным тифом также обнаружены распространенный илеит, гнойно-фибринозный перитонит, сочетавшийся в одном случае – с множественными межпетлевыми абсцессами и диффузным миокардитом, а во втором – с массивным кровоизлиянием в ткани одного из надпочечников.

Выводы. Приведенные материалы свидетельствуют, что все случаи амебиаза с летальным исходом у молодых людей, подвергавшихся комплексу неблагоприятных для организма факторов, отличались определенными клиническими и морфологическими особенностями, которые препятствовали своевременной его диагностике и рациональному лечению пациентов. В результате, предварительными диагнозами заболевания были острый энтероколит, острая дизентерия, тифо-паратифозное заболевание, вирусный гепатит и крупозная пневмония. Амебиаз верифицировали в большинстве случаев на 6-18 дни патологического процесса только после лапаратомии, выполненной в связи с появлением симптомов перитонита или проффузного, не поддававшегося медикаментозной коррекции, кишечного кровотечения. Перитонит был в связан с перфорацией амёбных язв толстой кишки (7 чел.), некрозом купола слепой кишки (1 чел.), перфорацией амёбного абсцесса в брюшную полость (1 чел.). Предварительно установленный у одного из пациентов диагноз «Крупозная пневмония» в течение госпитального периода дополнялся (первый раз – «Гнойно-фибринозным плевритом», а второй – «Абсцессом легкого с эмпиемой плевры»). Амебиаз верифицирован у него только на 18 сутки после лапаратомии в связи с проффузным кишечным кровотечением и умеренно выраженными симптомами раздражения брюшины, выявившей аррозированное поражение сосудов слепой кишки и множественные амёбные абсцессы обеих долей печени со вскрытием одного из них в плевральную полость. Абсцессы печени выявлены у 5 больных, в том числе у 2 – с предварительным диагнозом «Вирусный гепатит». У 4 чел. они были множественными. Наиболее тяжелое течение амёбиаза было у пациентов с амёбиазом, сочетавшимся с брюшным тифом, и у реконвалесцента после брюшного тифа. У всех ушедших из жизни людей аутопсия выявила распространенное язвенно – некротическое поражение нескольких отделов толстой кишки с инфильтрацией слизистой – сегментоядерными лейкоцитами и лимфоцитами с примесью в ряде случаев крупных клеток с зернистой базофильной цитоплазмой и одним-двумя ядрами (амёбы), фибринозно-гнойный перитонит, двухстороннюю очаговую (в одном случае - крупозную с гнойным плевритом) пневмонию, дистрофические изменения внутренних органов, у пациентов с множественными абсцессами пе-



чени – также и очаговый гепатит и различной выраженности геморрагический синдром. У страдавших брюшным тифом, наряду с отмеченным, обнаружены распространенный илеит, сочетавшийся в одном случае – с межпетлевыми абсцессами и диффузный миокардит, а во втором – массивное кровоизлияние в надпочечник.

Выявленные у умерших большая выраженность и распространенность язвенно-некротических изменений толстой кишки в сочетании с рядом осложнений, в том числе двухсторонней пневмонии, сравнительно часто – множественных, больших размеров амёбных абсцессов печени и некоторых других свидетельствуют о достаточно большой давности (развитии задолго до госпитализации пациентов) амёбиаза. Представленная ситуация могла быть обусловлена выраженной недостаточностью реактивности (в первую очередь – защитных и саногенетических механизмов) организма пациентов и стертостью клинических проявлений болезни в этих условиях, а также низким порогом их восприятия у людей, подвергавшихся продолжительному воздействию комплекса неблагоприятных для здоровья факторов. В определенной степени данную гипотезу подтверждают особенности течения ряда других инфекционных болезней у людей, находившихся продолжительное время в экстремальных условиях [4, 5]. Соответственно с этим, госпитализация больных происходила лишь после развития у них глубоких повреждений тканей и органов, обуславливавших изменения самочувствия, являвшихся поводом для обращения за медицинской помощью и предпосылкой сравнительно быстрого развития у них (в течение первых 2 недель пребывания в лечебном учреждении) опасных для жизни полиорганных осложнений. Непосредственной причиной летального исхода амёбиаза, как правило, был инфекционно-токсический шок, обусловленный интоксикацией в связи с последовательным развитием комплекса осложнений – перфораций пораженных отделов толстой кишки, в отдельных случаях – амёбных абсцессов, двухсторонней пневмонии и других.

Следовательно, амёбиаз с летальным исходом у молодых людей, подвергавшихся воздействию комплекса неблагоприятных для организма факторов, характеризовался большими обширностью и выраженностью поражения толстой кишки, полиорганностью специфических и неспецифических осложнений, а также стертостью их клинических проявлений, препятствовавших своевременной диагностике патологического процесса и лечению пациентов.

Список литературы:

1. Баринов В.С., Ляшенко Ю.И. Хирургическая патология инфекционных и паразитарных болезней. 1981. 93 с.
2. Волжанин В.М., Никитин А.Ф., Фисун В.В. Амёбиаз. 1998. 47 с.
3. Волжанин В.М., Фисун В.В., Коваленко А.Н. Амёбиаз // Руководство по инфекционным болезням под ред. Ю.В.Лобзина и К.В.Жданова. СПб.: Фолиант. 2011. С. 560-593.



4. Ляшенко Ю.И., Иванов А.И. Смешанные инфекции // Медицина. 1985. 237 с.
5. Ляшенко Ю.И. Состояние сердечно-сосудистой системы при брюшном тифе // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 2. С. 153-160.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕРТЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ТОКСОКАРОЗА

Коннова Т.В., Вандышева Т.В., Видманова М.В., Коннова М.П.
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Самара

Резюме. Токсокароз остается социально значимой проблемой здравоохранения, что обусловлено многообразием клинических проявлений и форм, отсутствием патогномичных признаков инвазии и достоверных методов специфической диагностики, вследствие чего имеют место ошибки и иногда гипердиагностика заболевания. Поэтому этиотропное лечение гельминтозов в первичном звене медико-санитарной помощи должны основываться исключительно на принципах доказательной медицины.

Ключевые слова: токсокароз, личиночная стадия *Toxocara canis*, эозинофилия, серологическая диагностика.

Введение. По всему миру глистными паразитами инфицированы более 1,5 млрд человек (24% населения) [7]. В нашей стране учитывается 32 нозологических формы гельминтов. Токсокароз является вторым по распространенности на территории РФ геогельминтозом. Возбудители токсокароза – нематоды семейства Anisakidae: *Toxocara canis*, *Toxocara mystax*, *Toxocara leonina*. Согласно официальным формам отчетности по санитарно-паразитологическому мониторингу объектов окружающей среды яйца токсокар ежегодно обнаруживаются в пробах почвы, песка, сточной воде и в поверхностных водоемах на территории Самарской области. Согласно данным официальной статистики, за период 2017-2022 гг. на территории Российской Федерации зарегистрировано 8944 случаев токсокароза человека. Заболеваемость этим гельминтозом составляет 1,72 на 100 тыс. населения [5]. Однако точных данных по заболеваемости токсокарозом нет, так как в некоторых регионах РФ не отработана диагностика токсокароза. Учитывая, что пораженность токсокарами собак в некоторых регионах колеблется от 40-50 до 100%, данные статистики могут быть значительно занижены [1, 2].



Самарская область входит во вторую группу (низкий уровень заболеваемости, показатель на 100 тыс. населения от 0,01 до 1,00) по уровню заболеваемости токсокарозом [1] (таблица 1).

Таблица 1.

**Сведения об паразитарных заболеваниях (токсокароз) в СО
за 2018-2023 года**

Период	Число случаев						Показатель на 100 тыс.						Рост/ сниж. в % к прошл. году
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Токсокароз	18	14	9	7	5	19	0,56	0,44	0,28	0,22	0,16	0,61	281,25

Согласно статистическим данным, полученным в рамках деятельности Референс-центра по мониторингу за ларвальными гельминтозами ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора при сероэпидемиологическом обследовании на токсокароз 132 лица с различными клиническими проявлениями в Самарской области в 2019 году – 25 человек (18,9%) оказались серопозитивными.

Полиморфизм клинических проявлений скрытого токсокароза бывает настолько велик, что диагноз представляет достаточно сложную проблему. Согласно недавним публикациям мигрирующие личинки токсокар играют существенную роль в диссеминации грибковых патогенов, так как обладают высоким адгезивным потенциалом в частности в отношении *Candida spp.* По данным эпидемиологических исследований, именно эти формы являются наиболее часто встречающимися среди других форм [2, 4].

В клинической практике есть диагностические трудности [3]: бессимптомность течения; сходство клинической симптоматики с различной патологией непаразитарной природы и серьезные искажения иммунного ответа, затрудняющие дифференцировку диагноза.

В последние годы появилась тенденция: в непонятных ситуациях, когда возникают проблемы с обоснованием диагноза, врачи различных специальностей стали ссылаться на положительные серологические реакции, хотя диагностированный «паразитоз», является далеко не основным в патологии больного, что и определяет ошибочную тактику лечения. Также для лабораторно неподтвержденных паразитозов (в т.ч. и токсокароза) иногда применяется тактика лечения *ex juvantibus*.

Анализ частоты встречаемости лиц положительно реагирующих на токсокароз среди обратившихся в Центр инфекционной патологии, гепатологии, паразитологии и иммунопрофилактики Клиник СамГМУ за период с 2021 по



2023 годы показал, что в среднем 5,2% (10989 случаев) обращений связано с серодиагностикой гельминтозов, причем на амбулаторно-поликлиническом этапе в 29% случаев уже была проведена этиотропная терапия. Поэтому, вопросы, связанные с тактикой ведения лиц, положительно реагирующих на токсокароз, требуют дальнейшего изучения.

Цель работы. Уточнение клинико-лабораторных особенностей токсокароза и тактики ведения лиц, положительно реагирующих на токсокароз.

Материалы и методы. В работе представлены результаты клинико-лабораторного обследования 37 пациентов, обратившихся в Центр инфекционной патологии, гепатологии, паразитологии и иммунопрофилактики Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ России в 2023 году с подозрением на висцеральный токсокароз.

В исследовании приняли участие лица всех возрастных групп. Мужчины (46%) и женщины (54%) болели практически одинаково часто. Наибольшее количество больных наблюдалось в возрастных группах 21-30 лет (43%) и 41-50 лет (28,7%).

Направительный диагноз висцеральный токсокароз ставился на основании и результатов серологических исследований крови.

Дообследование пациентов с подозрением на токсокароз включало в себя: клинический анализ крови с лейкоформулой, общий анализ мочи, биохимические тесты оценки функции печени, поджелудочной железы, определение общего IgE сыворотки крови, определение специфических IgE к бытовым, пыльцевым, пищевым, бактериальным и грибковым аллергенам, определение антител к антигенам описторхиса, аскариды, стронгилоидеса и др. гельминтов, рентгенологическое исследование грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости (т.к. в ответ на инвазию личинок токсокар в организме человека развивается эозинофильный гранулематоз), офтальмологические методы исследования и неврологические методы исследования. Кроме того, с целью исключения других паразитарных инвазий выполнялись исследования фекалий на наличие паразитарных возбудителей специальными методами обогащения в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.2.3145–13. Для выявления специфических IgG к Тохосага в сыворотке крови использовали ИФА.

Результаты и обсуждение. Клиническая характеристика пациентов: повышение температуры отсутствовало у всех, у 27% обратившихся отмечалась астенизация и умеренно выраженный интоксикационный синдром (снижение аппетита, недомоганием). Симптомы поражения респираторного тракта по типу обструктивного бронхита с длительным малопродуктивным кашлем преимущественно в ночное время зарегистрированы только у 2 больных токсокарозом. У 54% пациентов отмечались симптомы поражения ЖКТ: боли в животе неопределенной локализации, метеоризм, диарея, отрыжка, изжога, тошнота. Увеличения периферических лимфоузлов выявлено не было. В клиническом анализе крови



2 у пациентов с токсокарозом выявлялась эозинофилия (до 8,5%) и повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови у 54% обратившихся отмечалось двух-трехкратное повышение уровня иммуноглобулина Е. Кожный синдром характеризовался наличием различных вариантов экзантем: узловой эритемы, мелко папулезной сыпи, крапивницы и отмечался у 67,5% обратившихся.

«Золотым стандартом» диагностики по всем международным данным является паразитологический метод. Прижизненный паразитологический диагноз токсокароза возможен крайне редко, когда удается выполнить биопсию и исследовать полученный материал. Существуют опосредованные методы – выявление вторичных изменений, возникающих в организме человека в результате жизнедеятельности паразита.

У всех пациентов с подозрением на токсокароз в сыворотке крови ИФА выявлены специфические IgG к *Toxocara* в титре 1:200 и выше, в том числе у лиц которые на амбулаторно-поликлиническом этапе уже принимали противопаразитарные препараты, а снижения титра IgG в течение последующих трех-четырех месяцев не отмечали. Однако повышенные титры специфических IgG не свидетельствуют о наличии жизнеспособных личинок токсокар и не могут служить критерием эффективности терапии. А сертифицированной методики определения avidности антител при токсокарозе в России на сегодняшний день нет.

Опыт показывает, что при неподтвержденном паразитологическими методами этиологическом диагнозом основанием к назначению терапии является клинико-эпидемиологическая оценка каждого конкретного случая (наличие в окружении больного собак, контакт больного с почвой), высокая стойкая эозинофилия и повышенный уровень общего IgE, у людей, не страдавших ранее аллергией, может свидетельствовать о паразитарной инвазии.

Окончательный диагноз висцерального токсокароза у 4 обратившихся был установлен на основании клинических и лабораторных данных: эозинофилии и лейкоцитоза в периферической крови, положительного результата ИФА с токсокарозным антигеном с учетом эпидемиологического анамнеза. У остальных пациентов были диагностированы другие заболевания, в т.ч. паразитарные инвазии (3 пациента). Осложнений токсокароза, которыми являются пневмония, гнойные абсцессы, миокардит, панкреатит, гепатит, менингоэнцефалит, нефрит, артриты, синовиты и т.д. – в нашем исследовании отмечено не было.

Этиотропная терапия была строго индивидуальна. На сегодняшний день эффективного средства терапии токсокароза в России не существует [4]. Применяемые препараты эффективны в отношении мигрирующих личинок и недостаточно эффективны в отношении тканевых форм, находящихся в гранулемах. Одним из препаратов выбора является диэтилкарбамазин. Действует на личиночные стадии филярий и взрослые формы, может применяться при токсокарозе. Его следует назначать в дозе 3-4 мг/сутки в течение 2-4 недель. В настоящее время препарат в России не производится, не закупается за рубежом.



Для этиотропной терапии мы использовали албендазол в дозе 10 мг/кг в сутки в 2 приема – 14 дней (терапию проводили 2 курсами с перерывом в 14 дней). Лечение включало в себя не только уничтожение паразитов, но и ликвидацию последствий их жизнедеятельности (десенсибилизация и т.д.). Контрольное обследование после дегельминтизации проводили через 1-3 месяца. В одном случае в связи с медленным улучшением клинико-лабораторных показателей курс специфической терапии повторили через 4 месяца, т.к. после дегельминтизации специфические антитела против гельминтов обычно исчезают через 6-12 мес.

Выводы. Диагноз «токсокароз» может быть поставлен с учетом клинических признаков, эпиданамнеза, при наличии антител, а также повышении уровня эозинофилов в крови.

Положительные результаты серологических тестов при отсутствии клинических и параклинических данных, подтверждающих вероятное течение токсокароза, не позволяют подтвердить диагноз. Выявление антител к токсокарам может быть объяснено неспецифической выработкой иммуноглобулинов на фоне аллергопатологии или при гельминтозе другой этиологии.

Профилактическое применение антигельминтных препаратов неприемлемо.

При обнаружении титров 1:200-1:400 у больных без поражения глаз оправдано наблюдать больного и повторно исследовать ИФА через 3-4 месяца. При получении от лаборатории качественного положительного результата, необходимо дополнительное исследование образца сыворотки крови с выдачей количественного результат в виде титров или коэффициента позитивности, который возможно перевести в титре согласно инструкции к набору реагентов для проведения ИФА.

Список литературы:

1. Андреева А.О., Головченко Н.В., Журавлев А.С. Токсокароз у детей: эпидемиологические, клинические и лабораторные аспекты // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. № 4(9). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9.
2. Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Суюндукова А.С. [и др.] Актуальные аспекты диагностики и лечения глистных инвазий // Клиническая практика. 2019. № 4. С. 66-70.
3. Воронина Л.П., Сергеева П.Н., Аракельян Р.С. [и др.] Влияние гельминтозов на течение аллергических заболеваний // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. №11 (137). URL: <https://research-journal.org/archive/11-137-2023-november/10.23670/IRJ.2023.137.46>. DOI: 10.23670/IRJ.2023.137.46.
4. Ермоленко К. Д. Токсокароз. Трудный диагноз в практике педиатра // Медицинский алфавит. 2020. № (37). С. 37–41. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-37-41>.



5. *Об эпидемиологической ситуации по токсокарозу в Российской Федерации (2017-2022 гг.)*.
6. *Assessing National Capacity for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: report of the 2022 global survey. Geneva: World Health Organization, 2023.*

О «ЗАБЫТЫХ ТРОПИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ»

Крумгольц В.Ф., Козлов С.С., Шишкин М.К., Яременко М.В.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Ключевые слова: инфекционные болезни, забытые тропические болезни.

Цель исследования. Показать роль забытых тропических болезней в мировом здравоохранении.

Материалы и методы. Анализ отечественной и зарубежной литературы по инфекционной заболеваемости в мире и роли забытых тропических болезней.

Результаты и обсуждение. Инфекционные болезни сопровождало человечество на всем протяжении его истории. С течением времени спектр возбудителей постоянно меняется, появляются новые виды, при этом возбудители, ранее доминировавшие в структуре инфекционной заболеваемости, могут уходить на «второй план», а иногда и вовсе на некоторое время, как бы исчезать из поля зрения практического здравоохранения. Однако, этот «уход в тень» возбудителя, как правило, носит временный характер, и исчезнувшие болезни вновь возвращаются. Отдельной группой в этом ряду стоят так называемые «забытые тропические болезни» (ЗТБ) или Neglected tropical diseases (NTDs). Их название связано с тем, что такие болезни никогда не занимали ведущих позиций в повестке дня мирового здравоохранения, а практическое здравоохранение зачастую обходило их своим вниманием. Важность ЗТБ недооценивалась в связи с тем, что многим из них свойственен длительный инкубационный период, они часто протекают бессимптомно или с мало выраженной клинической симптоматикой, что в конечном итоге способствует не осознанию причинно-следственных связей между смертью и ЗТБ.

По определению ВОЗ «забытые тропические болезни – это существующие с давних времен болезни бедности, под тяжким бременем которых в гуманитарной, социальной и экономической областях живут более 1 миллиарда человек во всем мире, главным образом в наиболее уязвимых и маргинализованных группах населения в тропических и субтропических районах» [2].



ЗБТ распространены, в основном, в сельской местности, труднодоступных районах, зонах межэтнических и межрелигиозных конфликтов, регионах с низким уровнем санитарии и низким качеством медицинской помощи. Эти болезни поражают беднейшие слои населения развивающихся стран. Распространенность ЗТБ связана с низким уровнем социально-экономического развития в большинстве стран, входящих в эту зону, социальным неравенством в обеспеченности медицинскими услугами, низким уровнем развития здравоохранения, неспособностью государств обеспечивать приоритеты социальной сферы, в т.ч. здоровье населения.

В настоящее время к забытым тропическим болезням ВОЗ относит:

- вирусные инфекции: денге, чикунгунья, бешенство;
- бактериальные инфекции: язва Бурули, лепра, трахома, тропическая гранулема, фрамбезия;
- паразитарные болезни: болезнь Шагаса, лейшманиоз, чесотка и другие эктопаразитозы;
- гельминтозы: дранкулез, онхоцеркоз, эхинококкозы, лимфатический филяриоз, шистосомоз, нематодозы - геогельминтозы, тениоз и цистицеркоз;
- грибковые заболевания: мицетомы, хромобластомикоз и другие глубокие микозы [2].

В последние десятилетия особую тревогу мирового здравоохранения, среди ЗТБ вирусной природы стала вызывать лихорадка денге. Заболевание вызывают арбовирусы семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus*. Вирусы передаются человеку через укусы самок комаров *Aedes aegypti* и *Ae. albopictus*. Восприимчивость к инфекции всеобщая. Большинство инфицированных живет в Африке, Азии и Латинской Америке. Ежегодно в мире происходит от 50 до 100 млн случаев лихорадки денге и до 500 тыс. заболеваний геморрагической лихорадкой денге. С 2009 г. в мире заболеваемость лихорадкой денге выросла более чем на 300%. В группе риска находятся 3,9 миллиарда человек в 128 странах, из которых более 100 эндемичны по денге. По данным ВОЗ в 2016 г. от лихорадки денге умерло около 40 тыс. человек. В 2018 г. около 3 млн человек стали инвалидами после перенесенного заболевания [2].

Классическая лихорадка денге является острым лихорадочным заболеванием с головной болью, болями в мышцах и суставах, сыпью. Тяжесть заболевания и клинические проявления зависят от возраста и типа вируса. Главными клиническими особенностями геморрагической лихорадки денге являются проявления геморрагического синдрома и гиповолемического шока. Развиваются признаки респираторного дистресс-синдрома, затем и синдрома полиорганной недостаточности, которые зачастую приводят к летальному исходу [7].

Лепра (проказа) вызывается *Mycobacterium leprae* и *M. lepromatosis* и передается воздушно-капельным путем. Лепра излечима на ранней стадии болезни при применении мультилекарственной терапии. Больные лепрой счита-



ются незаразными через 72 часа после начала поликомпонентной терапии. При отсутствии лечения заболевание приводит к увечьям и физическим недостаткам. В 2019 г. лепра была зарегистрирована в 119 странах (включая завозные случаи). Наиболее часто это заболевание регистрировалось в Индии (69% случаев), а также в Бразилии и Непале, в Индонезии, Нигерии, ДРК, Мадагаскаре, Восточной Африке от Мозамбика до Эфиопии. В настоящее время к группе высокого риска относят около 30 миллионов человек, проживающих на этих территориях, и в первую очередь жители районов с низким уровнем жизни, а также лица, страдающих иммунодефицитом. В 2018 г. в мире было зарегистрировано 208 619 новых случаев лепры; в 2019 г. – 202 226 первичных случаев, в том числе 14 981 среди детей. По оценке ВОЗ в том же году инвалидами стали 10 813 новых пациентов с лепрой [2].

Инкубационный период лепры 5-20 лет. Это хроническое гранулематозное заболевание с преимущественным поражением кожи, периферических нервов и нервных окончаний, верхних дыхательных путей, глаз, у мужчин – яичек. Заболевание классифицируется на 3 типа: лепроматозный, туберкулоидный и недифференцированный (пограничный). Лепроматозный тип лепры является наиболее тяжелым. Характеризуется резко выраженными изменениями кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов. Для туберкулоидной лепры характерно более легкое и благоприятное течение. Ведущим проявлением недифференцированной лепры является поражение периферических нервных стволов. Развиваются парестезии, затем – ствольные анестезии. Спустя несколько месяцев или лет возникают атрофии мышц кистей и стоп, а затем и предплечий и голеней. Лицо становится маскообразным. Возникают контрактуры, язвы стоп. Постепенно рассасываются кости, фаланги пальцев. Осложнения заболевания ведет к деформации кистей, потере пальцев и дистальных отделов конечностей, слепоте [7].

Бешенство является большой проблемой системы здравоохранения для более чем 150 стран мира. В основном встречается в Африке и Азии. Возбудитель – нейротропный вирус бешенства *Rabies lyssavirus* (старое название *Rabies virus*) семейства *Rhabdoviridae* рода *Lyssavirus*, передается при укусе со слюной больного животного. По данным ВОЗ, более чем в 99% случаев заболевания людей вирус бешенства передается домашними собаками. В 2015 г. около 29 млн людей получили постэкспозиционную профилактику. В том же году от бешенства умерло более 59 тыс. человек, из них около 20 тыс. в Индии [2]. В РФ в 2022 г. бешенство диагностировали у 2 человек, в 2021 г. – у 6 человек, в 2020 г. было зафиксировано 8 случаев бешенства у населения [5].

Выделяют 3 стадии болезни: начальную (депрессии), возбуждения и параличей. Заболевание начинается с появления неприятных ощущений в месте укуса (зуд, жжение, тянущие боли, гиперестезия кожи), хотя рана уже может зарубцеваться. Одновременно возникают признаки нарушения психики: тоска, тревога, депрессия, страх. Вторая стадия болезни характеризуется гидрофобией, дыхание



становится шумным в виде коротких судорожных вдохов. Возникают приступы судорог, которые провоцируются ярким светом, громким звуком, дуновением в лицо струи воздуха. На высоте приступа появляется бурное психомоторное возбуждение. Больные становятся агрессивными. Сознание нарушается, развиваются слуховые и зрительные галлюцинации. Через 2-3 дня возбуждение, если не наступила смерть на высоте одного из приступов, сменяется параличом мышц языка, лица, конечностей. Исход заболевания всегда один – смерть больного, которая наступает от паралича сердца или дыхательного центра [7].

Трахома – хроническое инфекционное заболевание глаз, вызываемое хламидиями (*Chlamydia trachomatis*). Это заболевание является проблемой общественного здравоохранения в 44 странах мира и причиной слепоты и нарушения зрения у 1,9 миллиона людей. По данным ВОЗ в 2020 г. антибиотикотерапия потребовалась 137 млн. человек, которые впервые заболели трахомой. В 2019 г. в мире было проведено хирургическое лечение около 2,5 млн. больных трахоматозным трихиазом. С 2002 г. по 2019 г. численность группы риска по заболеваемости трахомой сократилось на 91% с 1,5 миллиарда до 142 миллионов. Число пациентов, которым требуется хирургическое вмешательство, сократилось на 68% с 7,6 миллиона в 2002 г. до 2,5 миллиона в 2019 г. [2].

Трахома начинается с зуда, покраснения глаз, слезотечения, светобоязни, отека век. Без лечения на конъюнктиве и роговой оболочке образуются рубцы, что приводит к слепоте.

Эхинококкозы – тканевые гельминтозы человека вызываются личиночной стадией развития цепней – *Echinococcus granulosus* (эхинококкоз) и *Echinococcus (=Alveococcus) multilocularis* (альвеококкоз). Источник инвазии – семейство псовые, промежуточные хозяева – различные млекопитающие, в том числе сельскохозяйственные животные – коровы, свиньи, козы, лошади и др. Анализ случаев заболеваний показывает, что 111 стран мира являются эндемичными по кистозному и альвеолярному эхинококкозу. Кистозный эхинококкоз распространен на всех континентах, кроме Антарктиды. Альвеолярный эхинококкоз является эндемическим заболеванием в странах Азии, континентальной Европы и Северной Америки. По экспертным оценкам в 2011 году в мире было зарегистрировано около 1 млн человек первичным эхинококкозом. Ежегодно 20 тыс. человек умирает по причине этого гельминтоза [8].

Для клинической картины цистного эхинококкоза характерен полиморфизм симптомов, которые определяются локализацией кисты, ее размерами и скоростью роста, множественностью инвазии, степенью травмирующего действия паразита на окружающие органы и ткани [6].

В 2012 году ВОЗ утвердила программу по 17 актуальным на то время заболеваниям с названием «Ускорение работы по преодолению глобального воздействия забытых тропических болезней». За период с 2012 по 2020 год, в рамках выполнения этой программы и благодаря целенаправленной работе ру-



ководства многих стран удалось добиться значительного прогресса, в том числе на 600 млн. уменьшилось число лиц, по сравнению с 2010 годом, которые нуждались в медицинской помощи в отношении ЗТБ. На территориях 42 стран мира достигнута элиминация, по крайней мере, одного заболевания из числа указанных в программе. В 2021 году, подводя итоги программы борьбы с ЗТБ, Всемирная ассамблея здравоохранения объявила 30 января «Всемирным днем забытых тропических болезней» с целью привлечения мирового сообщества к этой проблеме для повышения осведомленности о тяжелейших последствиях ЗТБ для наиболее уязвимых групп людей, для содействия активизации усилий по борьбе с этими заболеваниями.

В продолжение этой работы в 2021 г. ВОЗ разработала вторую дорожную карту на период с 2021 по 2030 г. по профилактике ЗТБ и борьбы с ними под названием «Вывести из забвения для достижения целей в области устойчивого развития». В ней определены глобальные цели и ориентиры для профилактики 20 заболеваний с целью их искоренения или полной ликвидации. Программа предусматривает охват около 1,74 млрд человек, нуждающихся в медицинской помощи в отношении ЗТБ и предполагает:

- сокращение на 90% доли людей, нуждающихся в мероприятиях по борьбе с ЗТБ;
- сокращение на 75% случаев инвалидизаций, связанных с ЗТБ;
- элиминация в 100 странах, по меньшей мере, одного из этих заболеваний: гамбийская форма африканского трипаносомоза, лепра или онхоцеркоз;
- полная ликвидация в мире дранкулеза и тропической гранулемы.

Кроме того, поставлена цель ликвидации как проблемы общественного здравоохранения для таких болезней как болезнь Шагаса (американский трипаносомоз), родезийская форма африканского трипаносомоза, висцеральный лейшманиоз, лимфатические филяриозы, бешенство, шистосомозы, геогельминтозы и трахома.

Предполагается усиление мер борьбы с такими заболеваниями как: язва Бурули (микобактериоз), лихорадка денге, эхинококкозы, тениоз и цистицеркоз, трематодозы передаваемые через продукты питания, лейшманиоз (кожный), некоторые микозы (мицетома, хромобластомикоз и другие глубокие микозы), чесотка и другие арахноэнтомы.

В программе решающее значение придается совершенствованию лабораторной диагностики в отношении ряда ЗТБ, поскольку настоящее время лабораторные тесты отсутствуют или не отвечают современным требованиям. Например, отсутствуют тесты для выявления мицетома на ранних стадиях, экспресс-тест для диагностики кожного лейшманиоза и лепры в целях подтверждения диагноза и выявления инфекции в группах риска.

Особое внимание уделяется текущему мониторингу по отслеживанию случаев заболеваний и принятия своевременных решений для достижения це-



лей, поставленных в программе, а также логистике по обеспечению доступности препаратов для лечения пациентов [3]. Важным элементом борьбы с ЗБТ остается информационно-пропагандистская работа не только по профилактике заболевания, но и работа, направленная на привлечение средств для ее финансирования [2].

Миграционные процессы глобального характера существенно увеличивают людские потоки, в том числе из стран с субтропическим и тропическим климатом, где паразитарные заболевания широко распространены, что способствует активному завозу тропической патологии в нашу страну [4].

Выводы. Задачи, поставленные ВОЗ перед мировым здравоохранением по ликвидации ЗТБ вполне реалистичны и достижимы. Проводимые профилактические мероприятия по состоянию на начало 2024 г. уже позволили добиться элиминации как минимум одного заболевания из списка ЗТБ в каждой из 50 стран мира, что свидетельствует о достижении 50% успеха в отношении целей по элиминации ЗТБ в 100 странах мира, поставленных в дорожной карте ВОЗ по борьбе с ЗТБ на 2030 г. [2].

Ежегодно практическое здравоохранение РФ сталкивается со случаями, когда недостаточная информированность врачей о редких для нашей страны заболеваниях приводит к несвоевременной их диагностике и лечению, что служит причиной тяжелого течения болезни с развитием серьезных осложнений. Актуальность ЗТБ для нашей страны связана с необходимостью противодействия биологическим угрозам, которые продолжают исходить из стран Азии, Африки и Южной Америки, на территориях которых существует широкий спектр «тропических патогенов», и исследования в этой области будут способствовать решению задач федерального проекта «Санитарный щит», разработанного Роспотребнадзором, реализация которого началась в 2022 г. [1].

Список литературы:

1. *Бронштейн А.М., Лобзин Ю.В., Козлов С.С., Бирг А.Б. От примитивной медицины джунглей - к современной тропической медицине: история прогресса и современные проблемы в борьбе с тропическими болезнями // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14. № 2. С. 5-13.*
2. *Вывести из забвения для достижения Целей в области устойчивого развития: дорожная карта по борьбе с забытыми тропическими болезнями на 2021–2030 гг. [Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030] ISBN 978-92-4-002658-2 (онлайн-версия).*
3. *Дорожная карта по обеспечению доступа к лекарственным средствам, вакцинам и другим изделиям медицинского назначения на 2019–2023 гг. // Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2019 г. URL: https://www.who.int/medicines/access_use/road-map-medicines-vaccines/ru/.*



4. Жаворонок С.В., Мицура В.М., Козлов С.С. [и др.]. Паразитарные болезни человека // Гомель: БИ, 2006. 304 с.
5. Козлов С.С., Эсауленко Е.В., Турицин В.С., Новак К.Е. Лейшманиозы. Учебное пособие для студентов медицинских вузов и клинических ординаторов // Библиотека педиатрического университета, 2022. 32 с.
6. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 1 и 2. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011.
7. О ситуации по бешенству в Российской Федерации: Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 02/16523-2023-32 от 28.09.2023. URL: <http://www.oniipi.org>
8. Report of the WHO Informal Working Group on cystic and alveolar echinococcosis surveillance, prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011 URL: <https://www.who.int/echinococcosis/resources/9789241502924/en/>.

ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ КЕРАТИТ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Кузнецов Г.М.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Герпетический кератит (ГК) является одной из ведущих причин инфекционных поражений роговицы, обусловленных вирусом простого герпеса (ВПГ). Заболевание характеризуется хроническим и рецидивирующим течением, что часто приводит к значительным ухудшениям зрения. В данной статье рассматриваются современные представления об этиопатогенезе герпетического кератита, включая роль вирусной инфекции и иммунного ответа в повреждении роговицы. Особое внимание уделяется перспективным методам лечения.

Ключевые слова: герпетический кератит, вирус простого герпеса, этиопатогенез, противовирусная терапия, генотерпия.

Цель исследования. Анализ современных представлений об этиопатогенезе герпетического кератита, а также обзор передовых методов терапевтических подходов. Особое внимание уделяется исследованию и оценке эффективности новых противовирусных, иммуномодулирующих препаратов, проводится оценка способности эпителиальных стволовых клеток стимулировать заживление язв роговицы, возникающих в результате герпетического кератита.



Материалы и методы. Проведен анализ научных публикаций, руководств и клинических рекомендаций, связанных с лечением герпетического кератита, опубликованных в период с 2014 по 2024 годы. Литературный поиск проводился с использованием электронных баз данных, таких как PubMed, и Google Scholar.

Результаты и обсуждение. Герпетический кератит (ГК)- является одной из ведущих причин инфекционной слепоты во всем мире, что делает его значимой проблемой в офтальмологии. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением и может привести к тяжелым осложнениям, включая стойкое снижение зрения и необходимость хирургического вмешательства. Вирус простого герпеса (ВПГ), являющийся основной причиной этого заболевания, обладает способностью персистировать в организме в латентном состоянии, что затрудняет полное излечение и отличает от других патогенов. [1,2] Понимание этиопатогенеза герпетического кератита, включая механизмы взаимодействия вируса с иммунной системой, играет ключевую роль в разработке современных методов диагностики и терапии. В последние годы достижения в области молекулярной биологии, иммунологии и вирусологии позволили глубже понять патогенез ГК. Это привело к разработке более точных методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммунофлюоресцентный анализ, которые позволяют выявлять ВПГ с высокой чувствительностью. Кроме того, наметились новые подходы к лечению, включая использование противовирусных препаратов, иммунотерапии и методов регенеративной медицины.

Вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus*, HSV) относится к семейству *Herpesviridae*. ВПГ подразделяется на два типа: HSV-1 и HSV-2. Герпетический кератит в основном вызывается HSV-1, однако возможно поражение роговицы и при инфицировании HSV-2. Структура вируса включает ДНК, окруженную капсидом, а также липидную оболочку, которая помогает вирусу проникать в клетки хозяина. Репликация HSV происходит в ядре инфицированных клеток с участием ДНК-полимеразы вируса, что позволяет ему эффективно размножаться и поражать ткани глаза. После первичного инфицирования ВПГ проникает в сенсорные нейроны тройничного нерва, где остается в латентном состоянии. Реактивация вируса под влиянием различных факторов (стресс, иммунодефицит, травмы) приводит к его миграции по нервным волокнам в ткани роговицы, что вызывает развитие кератита. [3]

Основой лечения герпетического кератита являются противовирусные препараты. Ацикловир и его производные (валацикловир, фамцикловир) остаются золотым стандартом терапии. Эти препараты эффективны как при местном применении (в виде мазей и капель), так и при системном использовании в виде таблеток. Применение местных форм противовирусных средств позволяет сократить продолжительность болезни и снизить риск осложнений, однако в случаях тяжелых или рецидивирующих форм необходим системный прием



препаратов. [4] Современные противовирусные препараты, такие как ацикловир и его производные, остаются стандартом терапии, однако случаи устойчивости вируса простого герпеса к этим препаратам, а также побочные эффекты, связанные с их длительным применением, подчеркивают необходимость поиска новых терапевтических агентов. Недавние исследования сфокусированы на использовании аналогов нуклеозидов следующего поколения, ингибиторов вирусных протеинов, а также противовирусных средств на основе РНК-интерференции. Кроме того, разрабатываются препараты с иммуномодулирующим действием, способные регулировать воспалительный ответ, что может способствовать снижению рецидивов и улучшению исходов лечения. [5].

Современные исследования активно развивают направление регенеративной медицины. Использование эпителиальных стволовых клеток и факторов роста позволяет ускорить заживление роговичных язв и уменьшить рубцевание. Трансплантация АМ и стволовых клеток в сочетании с анти-VEGF-факторами и местным применением циклоспорина-А 1% и поликарбосиметилглюкозосульфата (регенеративный фактор матрикса роговицы) внесла значительный вклад в лечение осложнений герпетического кератита. [6].

Генотерапия представляет собой перспективное направление в лечении герпетического кератита, направленное на подавление активности вируса простого герпеса на генетическом уровне. Основной подход заключается в использовании технологий РНК-интерференции (RNAi) и CRISPR/Cas9 для точечной инактивации вирусных генов, ответственных за репликацию вируса и его латентность в клетках роговицы. РНК-интерференция позволяет специфически подавлять экспрессию вирусных белков, препятствуя прогрессированию инфекции и снижая вероятность рецидивов. Метод CRISPR/Cas9, в свою очередь, может использоваться для удаления или модификации вирусных генов в латентно инфицированных клетках, что потенциально может предотвратить реактивацию инфекции. [7, 8]

Выводы. Таким образом, комплексный подход к лечению герпетического кератита, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, может значительно повысить эффективность терапии и снизить риск осложнений. Будущие исследования должны сосредоточиться на изучении молекулярных механизмов патогенеза и разработке новых терапевтических агентов, что позволит улучшить результаты лечения и минимизировать последствия данного заболевания.

Список литературы:

1. Емельянов В.Н., Зоря Ал.И., Глушков А.А. Эпидемиологические особенности антибиотикорезистентности клинически значимых патогенных микроорганизмов на примере бактерий рода *Serratia* // Медицина. 2024. №12 (3). С. 118-129.



2. Емельянов В.Н., Вирко В.А., Беседин А.Д., Андреевский Г.В. COVID-19 и его несоответствие характеристикам патогенов I группы патогенности: сравнительный анализ // Вестник УГМУ. 2024. №3. С. 17-24.
3. Lobo A.M., Agelidis A.M., Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. 2019. № 17(1). P. 40-49. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.10.002. PMID: 30317007; PMCID: PMC6340725.
4. Sibley D., Larkin D.F.P. Update on Herpes simplex keratitis management. *Eye (Lond)*. 2020. № 34(12). P. 2219-2226. DOI: 10.1038/s41433-020-01153-x. PMID: 32843744; PMCID: PMC7784930.
5. Kapoor D., Sharma P., Shukla D. Emerging drugs for the treatment of herpetic keratitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2024, № 29(2). P.113-126. DOI: 10.1080/14728214.2024.2339899. Epub 2024 Apr 11. PMID: 38603466.
6. Kalogeropoulos D., Geka A., Malamos K., Kanari M., Kalogeropoulos C. New Therapeutic Perceptions in a Patient with Complicated Herpes Simplex Virus 1 Keratitis: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2017. № 18. C.1382-1389. DOI: 10.12659/ajcr.906506. PMID: 29279602; PMCID: PMC5753617.
7. Chen L., Pan Z.Q., Zhai C.B. Adenovirus-mediated RNA interference against herpes simplex virus infection in vitro. *Folia Histochem Cytobiol*. 2021. № 59(4). P. 302-310. DOI: 10.5603/FHC.a2021.0031. PMID: 34905214.
8. Wei A., Yin D., Zhai Z., Ling S., Le H., Tian L., Xu J., Paludan S.R., Cai Y., Hong J. In vivo CRISPR gene editing in patients with herpetic stromal keratitis // *Mol Ther*. 2023 Nov 1. № 31(11). P. 3163-3175. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.08.021. PMID: 37658603; PMCID: PMC10638052.

**ИЗ АРХИВА Е.Н. ПАВЛОВСКОГО:
РЕКОМЕНДАЦИЯ НА НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ
ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

Куртуков М.В., Быкова Д.Д., Тарахтеев А.С., Гордиенко В.В.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В настоящей статье впервые рассмотрены документальные источники информации о выдвижении в качестве кандидата на получение Нобелевской премии по физиологии и медицине русского ученого Евгения Никаноровича Павловского. Проведен детальный анализ содержания и периода создания архивных документов.



Ключевые слова: Военно-медицинская академия, Евгений Никанорович Павловский, Ольга Борисовна Лепешинская, медицинская паразитология, природная очаговость болезней, Нобелевская премия, архивные документы.

Введение. Н.И. Пирогов, И.М. Сеченов, И.П. Павлов, И.И. Мечников, С.П. Боткин, В.М. Бехтерев, Н.В. Склифосовский, В.Н. Тонков, А.А. Максимов, В.И. Воячек, Л.А. Орбели – лишь малая часть величайших ученых-соотечественников, которые внесли неоспоримый вклад в развитие медицины. Однако только двое из них были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине: И.П. Павлов и И.И. Мечников – в 1904 г. и 1908 г., соответственно. Выдающимся советским ученым, совершившим открытие, благодаря которому он мог бы стать лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине является Евгений Никанорович Павловский (1884-1965) – создатель советской школы паразитологии, автор теории природной очаговости отдельных инфекционных и паразитарных болезней [3]. Под его руководством организовано и проведено более 200 исследовательских экспедиций, крупными из которых были поездки в Сибирь и на Дальний Восток, посвященные изучению кровососущих насекомых; в Крым – для изучения москитной лихорадки; в Киргизию, Таджикистан, Туркмению и на Кавказ – для изучения малярии; в Южный Казахстан – для изучения эктопаразитов; в Абхазию – для изучения аскарид и анкилостомид. В период Великой Отечественной войны генерал-лейтенантом медицинской службы Е.Н. Павловским были проведены масштабные эпидемиолого-паразитологические экспедиции в Иран и Ирак [1]. Экспедиция по изучению клещевого энцефалита стала знаковой в создании главного научного труда Павловского – учения о природной очаговости трансмиссивных заболеваний [2].

Список заслуг Е.Н. Павловского обширен: он был профессором Военно-медицинской академии; директором Зоологического института АН СССР; руководителем отдела паразитологии и медицинской зоологии Института эпидемиологии и микробиологии АМН СССР; президентом Всесоюзного энтомологического и географического обществ СССР; заслуженным деятелем науки РСФСР; академиком АН и АМН СССР. Его научная деятельность получила международное признание: он являлся доктором Университета Дели и Сорбонны, почетным членом более двадцати иностранных обществ и академий, в том числе Лондонского зоологического общества и Королевского общества тропической медицины и гигиены, Иранской академии. Им опубликовано свыше 1500 научных трудов по биологии и медицине.

Е.Н. Павловский являлся создателем крупной научной школы паразитологов, воспитал высокопрофессиональных специалистов, в том числе по медицинской географии. Учениками академика стали такие видные ученые, как Д.И. Благовещенский, В.Г. Гнездилов, А.В. Гуцевич, Н.Г. Олсуфьев, И.Г. Галузо, Г.С. Первомайский, К.П. Чагин, П.А. Петрищева [4].



Имя Е.Н. Павловского присвоено Институту зоологии и паразитологии АН Таджикской ССР, кафедре биологии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, кафедре эпидемиологии и паразитологии медицинской академии в Софии. Памятники ученому установлены в г. Хабаровске и г. Душанбе.

Цель исследования. Изучение исторических документов, посвященных биографии и трудам Е.Н. Павловского.

Материалы и методы. Проведен анализ архивных материалов фонда культурно-просветительского комплекса «Зоологический кабинет Военно-медицинской академии».

Результаты и обсуждения. В 2021 г. в ходе инвентаризации архива кафедры биологии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова были обнаружены многочисленные документы, среди которых более пристальное внимание заслужило письмо «Председателю комитета Нобелевских Премий по физиологии и медицине», адресованное Эйнару Гаммерстону (Einar Hammarsten) Ольгой Борисовной Лепешинской – советским биологом и цитологом, членом АМН СССР, лауреатом Государственной премии СССР. В нем она представляет академика Е.Н. Павловского как «наиболее достойного кандидата на присуждение Нобелевской премии» (рис. 1).

Ранее содержание этого письма не было опубликовано, сведения о нем в доступной литературе отсутствуют. В документе освещены биографические данные Е.Н. Павловского, его научная, общественная и педагогическая деятельность, перечислены правительственные награды и почетные звания. Так, деловое письмо, составленное на русском и немецком языках, датировано декабрем 1956 г., место создания – г. Москва. Вариант письма на русском языке состоит из 8 машинописных листов, содержит приложение «Опись материалов к представлению академика Е.Н. Павловского кандидатом на премию Нобеля, 1935 – 1956 гг.». В основном тексте документа имеются ссылки на следующие приложения: труды Е.Н. Павловского, специальное изложение учения о природной очаговости, полная библиография и схемы маршрутов его экспедиций.

Письмо на немецком языке состоит из 10 машинописных страниц, представлено в двух изложениях с незначительными отличиями друг от друга. Кроме того, в составе группы документов имеется рукописный вариант письма на немецком языке, состоящий из 12 листов. Его дата и авторство не известны.

В письмах указан перечень научных и педагогических достижений академика Е.Н. Павловского: «Впервые он обосновал и развил учение о природной очаговости болезней человека, животных и растений... Академик Е.Н. Павловский создал и обосновал учение о паразитоценозах в организме человека и о биоценозах в природных очагах болезней человека... Развил учение о взаимоотношениях микро и макроорганизма – возбудитель болезни и хозяин возбудителя... Академик Е.Н. Павловский положил в СССР начало широкого развития учения о трансмиссивных болезнях человека, в эпидемиологии ко-

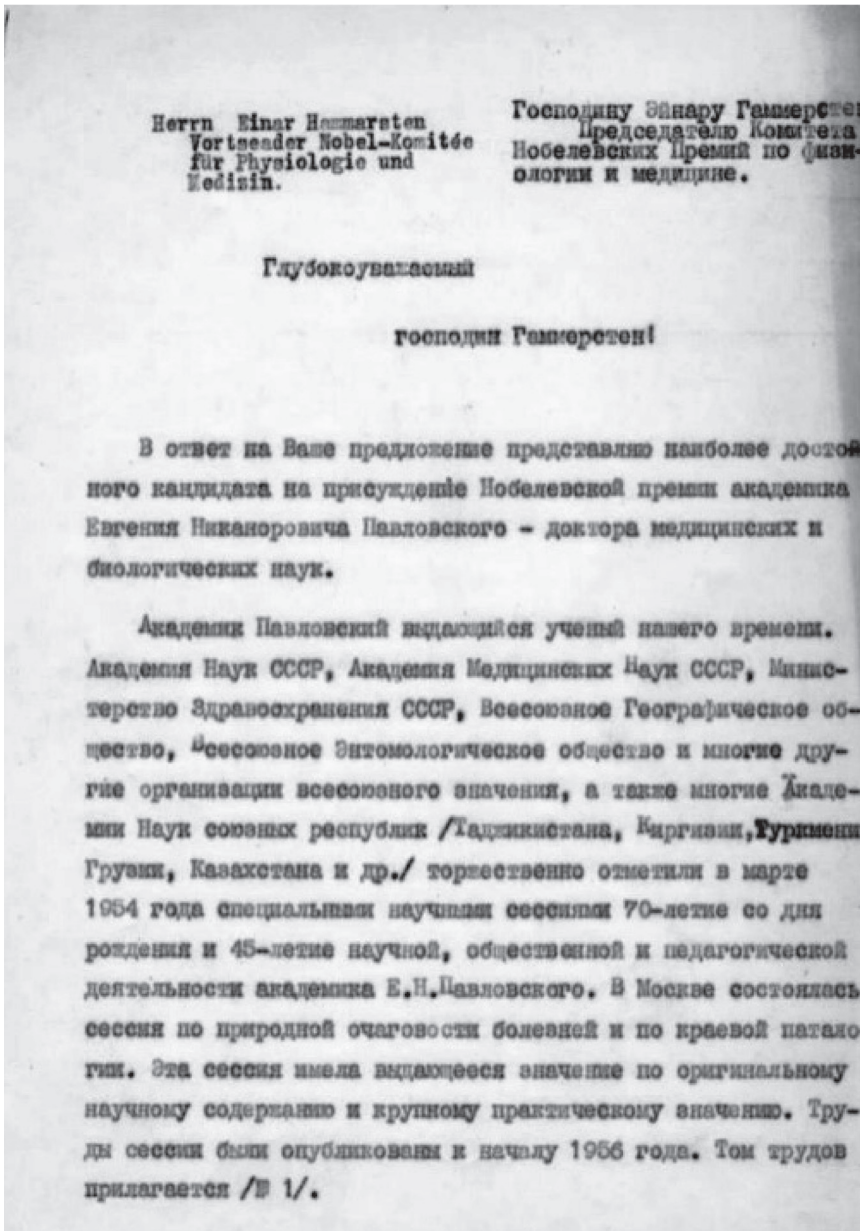


Рис.1.

Письмо председателю комитета Нобелевских премий по физиологии и медицине



торых ведущая роль принадлежит разнообразному миру кровососущих членистоногих – насекомых и клещей... Под непосредственным руководством Е.Н. Павловского в стенах учреждений, возглавляемых им, выросли ведущие специалисты – паразитологи – в их числе более 30 докторов и более 50 кандидатов биологических и медицинских наук... Имя академика присвоено ряду институтов зоологии и паразитологии в СССР. По инициативе Павловского и под его руководством происходили регулярные Всесоюзные съезды медицинских энтомологов и паразитологов в Ленинграде». Одним из наиболее значимых достижений академика О.Б. Лепешинская отмечает организацию экспедиций по изучению очагов сезонных энцефалитов, риккетсиозов, марсельской лихорадки и Ку-рикетсиоза на Юге СССР.

Также автором письма указана заслуга номинанта в развитии в СССР учения о ядовитых животных и их ядах, перечислены награды академика: «Евгению Никаноровичу присуждена высшая награда Географического общества СССР – большая золотая медаль, он дважды лауреат Сталинской премии I степени, награжден золотой медалью имени И.И. Мечникова».

Анализируемое письмо носит рекомендательный характер, поскольку О.Б. Лепешинская заканчивает его следующим образом: «Все вышеизложенное дает мне право рекомендовать Академика Е.Н. Павловского как достойного кандидата для присуждения ему Нобелевской премии».

Выводы. Стремительное развитие медицинской паразитологии в XX-м веке непосредственно связано с именем великого отечественного ученого Е.Н. Павловского. В результате изучения архивных документов впервые установлен ранее неизвестный факт из его жизни – потенциальность присуждения ему Нобелевской премии по физиологии и медицине. Проведенное нами исследование позволяет по-новому осмыслить и в значительной мере углубить представление о роли выдающегося ученого в развитии медицины и эпидемиологии, а также задать вектор в изучении истории выдвижения, отбора и утверждения его кандидатуры на получение Нобелевской премии.

Безусловно, теория Е.Н. Павловского о природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней, получившая мировое признание, является одним из наиболее важных открытий прошлого века. Сам факт номинирования ученого на Нобелевскую премию является высочайшей оценкой его заслуг, высказанной многими отечественными и зарубежными исследователями. Однако история отправки обнаруженного письма-номинации и рассмотрения кандидатуры Е.Н. Павловского на присуждение ему самой престижной научной премии остается пока неизвестной.

Список литературы:

1. Козак Э.А., Павловский Е.Н., Мусатов И. Г., Шафрановский К. И. М.: Академия наук СССР, 1956. С. 11-33.



2. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Учение о природной очаговости инфекций, как идеологическая основа развития современной эпидемиологии зоонозов и сапронозов. Биомедицина (Баку). 2019. № 17(4). С. 23-27. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10025
3. Павловский Е.Н. О природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней // Вестник АН СССР. 1939. № 10. С. 98 – 108.
4. Петровский Б.В. Большая медицинская энциклопедия: [в 30-ти т. / Б 79 АМН СССР]. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1982. Т. 18. С. 657-659.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ

Лавренчук Д.В., Дамбаев И.С., Земсков М.Е.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. ВОЗ описывает постковидный синдром, известный также как «длительный COVID», как совокупность долгосрочных симптомов, наблюдаемых у некоторых лиц после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Постковидный синдром обычно диагностируется медицинскими специалистами не ранее чем через 3 месяца после того, как пациент перенес COVID-19, это позволяет исключить обычный срок восстановления после острого респираторного заболевания. Нередко это приводит к значительному снижению качества жизни и представляет серьезную проблему для многих людей во всем мире. Несмотря на время, прошедшее с начала пандемии COVID-19, в настоящий момент по-прежнему не разработаны четкие критерии диагностики и терапии данного состояния. В данной статье проанализировано 33 работы, в которые вошли обзоры и метаанализы, посвященные постковидному синдрому в период с 2022 по 2023 гг. Также выделены основные клинические симптомы, среди которых наиболее часто регистрировались неврологические нарушения, повышенная усталость и непереносимость физических нагрузок.

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

Введение. С начала пандемии COVID-19 во всем мире было зарегистрировано более 776 миллионов случаев заболевания и более 7 миллионов летальных исходов. В настоящее время новая коронавирусная инфекция переходит в категорию сезонных инфекций.



С момента возникновения SARS-CoV-2, начинают регистрироваться случаи появления различной симптоматики после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Этот синдромокомплекс получил название постковидного синдрома. Однако, в настоящий момент утвержденных и общепринятых критериев диагностики нет. По одним данным, 54% госпитализированных и 34% негоспитализированных пациентов с COVID-19 имеют проявления постковидного синдрома, со средним значением 43%, другие исследования представляют результаты в 4% и 5% среди вакцинированных инфицированных взрослых [1, 2]. Поэтому воздействие новой коронавирусной инфекции даже спустя более двух лет с начала пандемии COVID-19, оказывает значительное влияние на состояние здоровья пациентов и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования. Анализ систематических обзоров и метаанализов, посвященных постковидному синдрому за период с 2022 по 2023 гг.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск и анализ литературы. Включенные исследования были проанализированы с точки зрения их определения постковидного синдрома, временных критериев включения и сообщений о функциональных нарушениях. Также был проведен анализ на предмет описания симптомов постковидного синдрома. Были выделены следующие категории: хемосенсорный дефицит, выраженная усталость, непереносимость физических нагрузок, артралгии/миалгии, поражение респираторного тракта, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, неврологические, дерматологические заболевания, нарушение сна, психиатрические проявления, поражение почек.

Результаты исследования. В исследование было включено 33 обзора и метаанализа, посвященных проблеме постковидного синдрома.

Среди проанализированных исследований значительное большинство – 85% (n=28), представили четкое определение постковидного синдрома. Наиболее часто используемым определением было определение ВОЗ, использованное в 45% (n=15) исследований. 24% исследований (n=8), использовали собственное определение постковидного синдрома. Стоит отметить, что в некоторых исследованиях одновременно использовалось несколько определений.

Среди проанализированных исследований 30% (n=10) включали пациентов, обследованных через 4 недели после заражения COVID-19. В 27% случаев (n=9), исследователи ориентировались на временный критерий ВОЗ для постковидного синдрома и включали пациентов через 12 и более недель после подтверждения SARS-CoV-2. Кроме того, 12% (n=4) всех исследований применяли различные временные критерии, варьирующиеся от 3 недель до 2 лет наблюдения. Стоит отметить, что 27% (n=9) не имели временного критерия включения для пациентов.

Наиболее частым методом подтверждения SARS-CoV-2 у пациентов было проведение ПЦР-теста, который применялся в 46% (n=15) всех включенных исследований, также использовались тесты на антитела в 33% (n=11) и антигены



в 21% случаев (n=7). Кроме того, в 15% исследований (n=5) сообщалось, что COVID-19 был подтвержден у пациентов, однако не уточнялись используемые методы. В 30% всех исследований (n=10) не проводилась идентификация SARS-CoV-2 или не сообщалось о каких-либо методах подтверждения.

Клиническая симптоматика, оценка качества жизни. Наиболее часто сообщаемыми симптомами были усталость, зарегистрированная в 97% всех включенных исследований (n=32), поражение нервной системы, зафиксированное в 85% (n=28) исследований, и непереносимость физических нагрузок, встречающаяся в 82% (n = 28) работ. В 67% включенных обзоров сообщалось о наличии артралгий/миалгий (67%; n=22), бессонице/беспокойстве (67%; n=22), нарушениях сна (67%; n=22), симптомах поражения сердечно-сосудистой системы (64%; n=21), дыхательной системы (61%; n=20), хемосенсорных нарушениях (61%; n=20) и поражении желудочно-кишечного тракта (58%; n=19). В 21% случаев регистрировались дерматологические проявления (n=7). Только в 15% статей сообщалось о признаках поражения почек (n=5).

Вопросы качества жизни были оценены в 55% обзоров (n=18). Основным инструментом, используемым в 15% случаев (n=5) являлся опросник, состоящий из 36 вопросов о состоянии здоровья (SF-36). Неврологическая оценка качества жизни проводилась по 12-пунктному краткому опроснику о состоянии здоровья (SF-12). Также использовались информационная система измерения сообщаемых пациентами результатов, визуальная аналоговая шкала EuroQoL (EQ-VAS), опросник по поражению респираторного тракта Св. Георгия (SGRQ) которые были упомянуты в 6% всех исследований (n=2). Качество жизни Всемирной организации здравоохранения (WHOQOL), опросник качества жизни у детей и качественные методы были представлены в 3% исследований (n=1 соответственно). Стоит отметить, что только в 24% исследований было указано какие оценки качества жизни использовались (n=8). Функциональные оценки были представлены в 82% (n=27) всех исследований. В 33% случаев описывались когнитивные нарушения (n=11). В 91% (n=30) всех исследований были представлены данные о возрасте участников, при этом общий возрастной диапазон составлял от 2 до 90 лет. 76% (n=25) предоставляют средний или медианный возраст размеров выборки включенных исследований. Среди всех исследований 33% (n=11) включали детей или подростков (младше 18 лет), а 64% (n=21) сообщают о включении пациентов старше 60 лет.

Обсуждение. К настоящему моменту существует достаточно большое количество исследований, направленных на изучение проблемы постковидного синдрома. Стоит отметить, что количество работ на данную тематику значительно увеличилось за последние годы, что говорит о высокой актуальности проблемы.

Многие исследования не дают четкие и конкретные определения понятия постковидного синдрома. Действительно, в настоящий момент нет определе-



ния, которое считалось бы предпочтительным. В настоящем обзоре преобладающее количество исследований ссылалось на ВОЗ и определяло временной интервал сохранения симптомов после перенесенной инфекции в 12 недель.

Дополнительные сложности в формировании общепринятого подхода к проблеме создает неоднородная терминология, которая используется для характеристики последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. В литературе можно встретить термин «Длительный COVID-19», под которым предполагается наличие клинической симптоматики, продолжающаяся или развивающаяся после манифестации COVID-19 в течение любого периода времени. [3].

CDC использует в терминологии как понятие «длительный COVID-19», так и «пост-COVID-19». Гетерогенная терминология в сочетании с различными критериями определения, указанными выше, приводит к заблуждениям. Эти заблуждения могут возникать из-за ложного предположения, что два разных синдрома являются одним и тем же из-за одинаковых названий (происходящих из разных определений) или из-за неправильного предположения, что два разных синдрома являются разными названиями для одного и того же явления (в результате разной терминологии) [4].

Эти различия в определениях и терминологии постковидного синдрома создают сложности для сравнения оценок распространенности, факторов риска и эффективности терапии. Соответственно работа должна быть направлена на повышение ясности и соответствия в будущих исследованиях.

Наиболее распространенные определения во включенных исследованиях указывают время наблюдения 12 и более недель. В другом систематическом обзоре, проводимом ранее Лемхёфером с соавторами только 58% всех исследований применяли данный критерий [5]. В настоящей работе соблюдение данного критерия было еще ниже – только в 30%. Более того, в 24% исследований временной критерий даже не использовался. Если мы сравним данный показатель с работой Лемхёфера, то увидим, что результат незначительно ниже, но сопоставим, где 31% исследований не учитывали временной критерий. Таким образом, появляется положительная тенденция к включению данного критерия, однако стоит признать, что на данный момент нет четкого понимания определения и временной характеристики синдрома.

Помимо более точной оценки в диагностике постковидного синдрома, такие временные критерии могут оказать влияние на формирование единообразной терминологии для различных последствий новой коронавирусной инфекции, которые в настоящее время недостаточно определены.

В руководстве Немецкого общества пульмонологии и респираторной медицины предложена классификация симптомов, сохраняющиеся более 4 недель после заболевания, как «длительный COVID-19» или «пост-острые последствия COVID-19», а в случае сохранения симптоматики более 12 недель – предлагается формулировка «пост-COVID-19-синдром» [6]. Дифференцировка



между 4-12 и более 12 недель предполагает более детальную характеристику и действительно может представлять клиническую значимость. Это важно в первую очередь потому, что выраженность и распространенность симптомов изменяется с течением времени: одни имеют тенденцию к уменьшению, другие стабильно сохраняются независимо от сроков. А это в свою очередь, диктует различные терапевтические тактики.

Сложности в терминологии создают и трудности в диагностике: например, определение, представленное ВОЗ, требует наличия симптомов после перенесенного COVID-19, которые не объясняются другими заболеваниями. Это осложняет работу практикующих клиницистов, так как нередко бывает сложно определить существовали ли данные проявления до новой коронавирусной инфекции, усугубились, но без влияния COVID-19 или вызваны другими причинами, а не SARS-CoV-2. Нередко мы не имеем исходные данные о пациенте и его состоянии до новой коронавирусной инфекции.

Ориентируясь на другие определения постковидного синдрома, например, представленные CDC, в котором указывается лишь наличие симптомов после перенесенного COVID-19, диагностировать постковидный синдром становится значительно проще, так как нет необходимости в поиске альтернативных причин появления симптоматики. Но, стоит отметить, что такой подход тоже приводит к значительному числу ложных диагнозов и, как следствие, к большей распространенности.

Помимо уже названных аргументов, большое значение также имеет подтверждение COVID-19. Безусловно, большинство исследований лабораторно подтверждали заболевание для дальнейшей правильной трактовки диагноза. Однако регистрировались исследования, которые даже не рассматривали такую необходимость.

Также нет определенности в клинической симптоматике постковидного синдрома. В настоящем обзоре практически во всех исследованиях отмечалась усталость, регистрировались неврологические (когнитивные) нарушения и непереносимость физических нагрузок. Анализируя литературные данные, можно отметить высокую актуальность данной симптоматики после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Другие симптомы, которые описываются в большинстве исследований, включали артралгии/миалгии, психиатрические симптомы, нарушения сна, поражение сердечно-сосудистой, дыхательной систем, хемосенсорные нарушения, поражение желудочно-кишечного тракта.

Выводы. Стоит отметить, что за последнее время значительно выросло число исследований, посвященных постковидному синдрому. Несмотря на значительный прогресс в понимании данной проблемы, общепринятой позиции в отношении клинической симптоматики и критериев, необходимых для постановки окончательного диагноза, в настоящий момент нет. Мнения исследо-



вателей разделились: одни выступают за включение неврологической симптоматики в качестве ведущих проявлений, другие указывают важность астении, утомляемости, функциональных нарушений для понимания и комплексного лечения постковидного синдрома. Но важно также понимать, что, учитывая текущие несоответствия в исследованиях, в конечном итоге удастся достичь улучшения понимания и терапии постковидного синдрома.

Список литературы:

1. Quinn K.L., Katz G.M., Bobos P. [et al] *Understanding the post COVID-19 condition (long COVID) in adults and the expected burden for Ontario // Sci Briefs Ont COVID-19 Advis Table. 2022. № 3. P. 1–32.*
2. Scharf R.E., Anaya J.M. *Post-COVID syndrome in Adults-An overview // Viruses. 2023. № 15(3). P. 675.*
3. Munblit D., O'Hara M.E., Akrami A., Perego E., Olliaro P., Needham D.M. *Long COVID: aiming for a consensus // Lancet Respir Med. 2022. № 10(7). P. 632–634.*
4. Kelley T.L. *Interpretation of educational measurements. URL: <https://psycnet.apa.org/record/1928-00533-000>.*
5. Lemhöfer C., Appel K.S., Häuser W., Hettich N., Kohls M., Polidori M.C. *Post-COVID: Alles Eine Frage Der Definition? // DMW - Dtsch Med Wochenschr, 2022. № 147(21). P.1391–1397.*
6. *AWMF Leitlinienregister. 2024. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>.*

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
И ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА
У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ
КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНОЙ KLEBSIELLA
PNEUMONIAE НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

Левченко К.В.¹, Мицура В.М.^{1,2}

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

²ГУ «Республиканский научно-практический центр

радиационной медицины и экологии человека»,

г. Гомель, Беларусь

Резюме. Введение. *K. pneumoniae* является наиболее распространенным в мире возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, роль которых возросла в период пандемии COVID-19.



Цель. Оценка особенностей клинического течения, факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной *K.pneumoniae*, в т.ч. в сочетании с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» 64 случаев пневмонии, ассоциированной с *K.pneumoniae*, в том числе 32 случая (основная группа) – у пациентов с инфекцией COVID-19 и 32 случая – без инфекции COVID-19 (группа сравнения). Проанализированы клинические данные пациентов, структура сопутствующих заболеваний, факторы риска летального исхода.

Результаты. Пациенты с сопутствующей инфекцией COVID-19 имели более тяжелое течение заболевания. У 93,8% пациентов с верифицированной клебсиеллезной пневмонией имелись хронические фоновые заболевания, среди которых наиболее часто встречались болезни системы кровообращения. Факторами риска, ассоциированными с летальным исходом, являлись ишемическая болезнь сердца (ОШ 4,77; 95% ДИ 1,46 – 15,51), нарушение кровообращения (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,04 – 8,65), ожирение (ОШ 4,84; 95% ДИ 1,68 – 13,93).

Заключение. Ишемическая болезнь сердца, нарушение кровообращения, ожирение являются факторами риска, способствующими летальному исходу при пневмонии, вызванной *K.pneumoniae*.

Ключевые слова: *K.pneumoniae*, антибиотикорезистентность, бактериальная ко-инфекция, COVID-19, факторы риска летального исхода.

Введение. *K. pneumoniae* является наиболее распространенным в мире возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, роль которых возросла в период пандемии COVID-19 [1, 2]. К факторам риска неблагоприятного исхода у пациентов с инфекцией, вызванной карбапенеморезистентными штаммами *K.pneumoniae*, относят гипопротейнемию, пребывание в ОРИТ, длительную (более 15 дней) и комбинированную терапию антибиотиками, продолжительную (более 30 дней) госпитализацию [3].

Пациенты, в биоматериалах которых выявлена *K.pneumoniae* с экстремальной антибиотикорезистентностью, нуждаются в подборе эффективных комбинаций антибиотиков, определении факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода, мониторинге лечения.

Цель исследования. Оценка особенностей клинического течения, факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной *K.pneumoniae*, в т.ч. в сочетании с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное, обсервационное исследование «случай-контроль» 64 случаев пневмонии, ассоциированной с *K.pneumoniae*, в том числе 32 случая (основная группа) – у пациентов с инфекцией COVID-19 и 32 случая – без инфекции COVID-19 (группа сравнения). Каждому пациенту основной группы подбирался пациент группы сравнения



того же пола и возрастной группы Проанализированы особенности клинического течения пневмонии, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, структура сопутствующих заболеваний, факторы риска летального исхода.

Для статистического анализа результатов определялись медиана (Me) и межквартильный интервал [Q25-Q75]. Сопоставление групп по количественным признакам выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для относительных значений определялся 95% доверительный интервал (%; min-max) методом Клоппера-Пирсона. Значимость различий относительных долей признаков рассчитана с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки влияния различных факторов на госпитальную летальность проводили расчет отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Обработка полученных данных производилась при помощи программного пакета «Statistica 12.5». Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Всего из 64 пациентов исследуемых групп: мужчин – 50, женщин – 14. Возраст пациентов составил от 35 до 85 лет, медиана возраста – 64,3 [57,0-71,3] лет.

Одышка беспокоила 24 пациентов (75,0%; 56,6-88,5) основной группы, тогда как в группе сравнения жаловались на одышку 16 (50,0%; 31,9-68,1) пациентов ($\chi^2=4,27$, $p=0,040$). Слабость наблюдалась у большинства пациентов основной группы – 29 человек (90,6%; 75,0-98,0), в группе сравнения – у 21 пациента (65,6%; 46,8-81,4) встречалась слабость ($\chi^2=5,85$, $p=0,016$). На кашель чаще жаловались пациенты группы сравнения – 23 человека (71,9%; 53,3-86,3), тогда как в основной группе 8 человек (25,0%; 11,5-43,4) беспокоил кашель ($\chi^2=14,08$, $p < 0,001$). Отделение мокроты отмечали 20 пациентов (62,5%; 43,7-78,9) группы сравнения и 6 (18,8%; 7,2-36,4) пациентов основной группы ($\chi^2=12,7$, $p < 0,001$). Отягощенный преморбидный фон имели 29 человек (90,6%; 75,0-98,0) основной группы и 31 пациент (96,9%; 83,8-100,0) группы сравнения. Среди фоновой патологии у пациентов обеих исследуемых групп чаще встречались болезни системы кровообращения. Пациенты группы сравнения чаще имели в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких – 8 человек (25,0%; 11,5-43,4), в основной группе – лишь у 1 (3,1%; 0,08-16,2) пациента ($\chi^2=6,34$, $p=0,012$). Хронические заболевания почек наблюдались чаще у пациентов группы сравнения – у 10 человек (31,3%; 16,1-50,0), в основной – у 1 (3,1%; 0,08-16,2) человека ($\chi^2=8,89$, $p=0,003$). Факторами риска, ассоциированными с летальным исходом, являлись ишемическая болезнь сердца (ОШ 4,77; 95% ДИ 1,46 – 15,51), нарушение кровообращения (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,04 – 8,65), ожирение (ОШ 4,84; 95% ДИ 1,68 – 13,93).

Выводы. В сочетании с инфекцией COVID-19 отмечались более выраженные симптомы интоксикации и более частое развитие дыхательной недостаточности. Ишемическая болезнь сердца, нарушение кровообращения, жи-



рение являются факторами риска, способствующими летальному исходу при пневмонии, вызванной *K.pneumoniae*.

Список литературы:

1. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V. [at al.] Nosocomial Infection in Patients with Severe and Critical COVID-19 // General Reanimatology. 2022. № 18(1). P. 4-10. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10 (in Russian).
2. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>.
3. Wu C., Lin Z., Jie Y. Analysis of risk factors and mortality of patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infection and Drug Resistance*. 2022. №15. P. 2383-2391. DOI: 10.2147/IDR.S362723.

ОСТРЫЙ СИНОСИТ ПРИ ГРИППЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Львов Н.И., Мельник А.М.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В исследовании ретроспективно проанализированы результаты обследования больных гриппом на наличие синусита (жалобы, физикальное обследование (перкуссия, пальпация, риноскопия), рентгенография и лечебно-диагностическая пункция околоносовых пазух) в зависимости от периода заболевания (разгар, реконвалесценция) и влияние синусита (катаральный, гнойный) на течение гриппа.

Выявлено, что синусит в период разгара гриппа выявлен в 20,1% от всех случаев заболеваний, причем в 15,1% случаев это был катаральный синусит (риносинусит), а в 5,0% – гнойный. Гнойный синусит достоверно реже обнаруживали в период реконвалесценции чем в период разгара. Грипп на фоне сопутствующего гнойного синусита характеризовался достоверным увеличением длительности синдрома общей инфекционной интоксикации, проявлений острого ринита, острого риногенного кашля. Течение гриппа, осложненного в период реконвалесценции гнойным синуситом, характеризовалось большей выраженностью синдрома общей инфекционной интоксикации в период разгара, большей длительностью острого ринита, острого бронхита и пребывания пациента в стационаре.



Ключевые слова: грипп, синусит, риносинусит, осложнение, сопутствующее заболевание.

Введение. Грипп по частоте регистрации занимает ведущее место в этиологической структуре ОРВИ, имеет сезонный характер и способен вызывать пандемии [1, 6]. Среди осложнений гриппа наряду с пневмониями часто регистрируют синуситы [3, 5]. Синусит затягивает течение основного заболевания, требует дополнительных исследований и коррекции терапии, в том числе проведение хирургического вмешательства [6]. Вместе с этим синуситы при ОРВИ могут носить катаральный или гнойный характер. В первом случае синусит является одним из проявлений заболевания (катаральный риносинусит), во втором случае – осложнением или сопутствующим (фоновым) заболеванием, утяжеляющим течение основного заболевания.

Цель исследования. Определить частоту, сроки выявления и характер воспаления (катаральное, гнойное) синуситов у больных гриппом.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты исследований у больных гриппом, проведенных с целью диагностики синусита в разные периоды гриппа (разгара или реконвалесценции) и его характера (катаральный или гнойный): жалобы (тяжесть при наклоне головы, заложенность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носовых ходов), физикальные данные (болезненность при пальпации и перкуссии в проекции околоносовых пазух, риноскопия) и инструментальные (рентгенография и лечебно-диагностическая пункция околоносовых пазух). Клинико-эпидемиологический диагноз «Грипп» верифицировали одним или несколькими лабораторными методами: ПЦР и/или вирусовыделение в культуре клеток MDCK [1]. Биологический материал забирали со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки. Параллельно в реакции торможения геммагглютинации (РТГА) определяли диагностическое нарастание титра антител в 4 раза и более в парных (разгар-реконвалесценция) сыворотках или в ИФА с антигенами вирусов гриппа А и В по диагностически значимому значению специфических антител IgM (в остром периоде) и/или увеличению концентрации IgG (в динамике заболевания) на 0,4 и более единиц оптической плотности [1, 6]. Истории болезни с сочетанной ОРВИ (грипп+другие ОРВИ) из исследования исключали [4].

Рентгенографию околоносовых пазух проводили всем больным (при поступлении) и при наличии клинических показаний – в динамике заболевания [6].

Лечебно-диагностическую пункцию выполняли по показаниям (признаки гнойного воспаления ОНП) при подписании письменного согласия на хирургическое вмешательство в периоде разгара и по показаниям – в динамике заболевания.

Пациенты с гриппом получали базовую терапию (режим, диета, патогенетическая терапия), противогриппозные препараты (ремантадин, озельтамивир или реамилловир) с 1-2 дня болезни по соответствующим схемам, при



выявлении гнойного синусита – дополнительно назначали антибактериальную терапию (цефтриаксон 1,0 г 2 раза в сутки) и лечебно-диагностические пункции (или катетеризация с промыванием) околоносовых пазух до полной санации гнойного очага [1, 2].

Достоверность различия средних значений показателей ($M \pm SD$) определяли по t-критерию Стьюдента, а частоты встречаемости случая – по критерию χ^2 Пирсона, при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Всего изучены истории болезней 2107 пациентов с верифицированным диагнозом грипп за 1997-2017 гг. Из них рентгенография околоносовых пазух выполнена 535 пациентам, по результатам которой патологии не выявлено в 242 случаях (45,2%), гипертрофия слизистой оболочки ОНП выявлена в 211 (39,4%), затенения ОНП – 43 (8,0%), уровень – 39 (7,3%) случаях. Частота выявления и характер (катаральный или гнойный) воспаления слизистой оболочки ОНП в зависимости от периода заболевания гриппом по результатам физикального и инструментального (рентгенография, лечебно-диагностическая пункция) исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота, сроки выявления и характер синуситов при гриппе

	Частота выявления (%)	
	В периоде разгара (n=2107)	В периоде реконвалесценции (n=2107)
Нет синусита	79,9%	99,1%
Катаральный синусит (риносинусит)	15,1%	-
Гнойный синусит	5,0%	0,9%*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с периодом разгара

Как видно из представленных в таблице 1 данных, синусит клинично-инструментально обнаруживали в период разгара гриппа в 20,1% случаев, причем в 15,1% случаев это был катаральный синусит (риносинусит), что позволяет считать такое состояние проявлением заболевания. В тоже время гнойный синусит достоверно чаще обнаруживали также в период разгара по сравнению с периодом реконвалесценции (5,0% против 0,9%, $\chi^2=62,4$ и $p < 0,05$), что может указывать на фоновый характер заболевания, возникшего до текущего гриппа, вероятнее в следствии ранее перенесенных ОРВИ или других причин (например, переохлаждение общее или местное, искривление носовой перегородки). А сам факт выявления гнойного синусита в период разгара гриппа является диагностической находкой. Таким образом, гнойный синусит как осложнение текущего заболевания грипп встречается редко (в исследовании 0,9%).



В связи с полученными результатами решено выяснить влияние фонового заболевания гнойный синусит на течение гриппа (выраженность и длительность синдромов периода разгара, частоту осложненного вторичной бактериальной пневмонией течения). При этом выделили и сравнили 3 группы: группа 1 – грипп с катаральным риносинуситом; 2 – грипп с сопутствующим гнойным синуситом; 3 – грипп, осложнены гнойным синуситом (таблица 2).

Из представленных в таблице 2 данных следует, что наличие фонового (сопутствующего) гнойного синусита существенного влияния на течение основного заболевания (гриппа) не оказывает. Не выявлено различий в выраженности лихорадки, интоксикации и длительности основных респираторных синдромов гриппа (фарингит, ларингит, трахеит, бронхит), а также частоте развития вторичной бактериальной пневмонии.

Таблица 2.

Выраженность и длительность синдромов гриппа у пациентов с фоновым заболеванием синусит (катаральный, гнойный) и у больных гриппом, осложненным гнойным синуситом

Синдромы/осложнение	Выраженность (в баллах) и длительность (дни), M±SD		
	Грипп + катаральный синусит (n=317)	Грипп + гнойный синусит (n=106)	Грипп, осложненный гнойным синуситом (n=19)
	1	2	3
СОИИ, выраженность (балл)	2,7±1,23	2,8±1,23	3,9±1,55*,**
СОИИ, длительность (дни)	4,1±2,87	5,1±4,06*	5,8±3,46*
Лихорадка, t°C _{max}	38,8±0,70	38,7±0,81	38,9±0,94
Лихорадка, длительность (дни)	4,4±3,15	4,8±2,91	4,9±2,26
Острый ринит (дни)	6,5±4,16	8,2±4,49*	13,4±7,66*,**
Острый фарингит (дни)	4,7±2,86	5,3±3,77	5,3±2,94
Острый ларингит (дни)	4,4±3,20	5,3±4,03	5,9±3,91
Острый трахеит (дни)	3,7±2,66	5,1±3,89	5,1±3,02
Острый бронхит (дни)	5,7±3,86	6,3±4,45	9,2±6,18*,**
Острый кашель (дни)	6,3±4,27	8,0±5,73*	8,4±3,93*
Вторичная бактериальная пневмония, %	9,2%	10,4%	10,5%
Койко-день, дни	9,6±5,32	11,6±8,06*	17,3±9,77*,**

Примечание: СОИИ - синдром общей инфекционной интоксикации;

* – p<0,05 по сравнению с группой 1; ** – p<0,05 по сравнению с группой 2



Достоверное увеличение длительности синдрома общей инфекционной интоксикации ($5,1 \pm 4,06$ дня против $4,1 \pm 2,87$ дня, $p < 0,05$), проявлений острого ринита ($8,2 \pm 4,49$ дня против $6,5 \pm 4,16$ дня, $p < 0,05$), острого кашля ($8,0 \pm 5,73$ дня против $6,3 \pm 4,27$ дня, $p < 0,05$), вероятно связано с фоновым заболеванием – гнойный синусит. Увеличение длительности койко-дня у пациентов с гриппом и гнойным синуситом по сравнению с группой больных гриппом и катаральным синуситом ($11,6 \pm 8,06$ дня против $9,6 \pm 5,32$ дня, $p < 0,05$) может быть связано задержкой пациентов в стационаре по причине необходимости проведения повторных лечебно-диагностических пункций околоносовых пазух с контроля санации гнойного очага.

При сравнении показателей группы больных гриппом, который в последствии осложнился гнойным синуситом (группа 3), выявлено что сам грипп протекал тяжелее. Так по сравнению с группами 1 и 2 выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации была больше ($3,9 \pm 1,55$ балла против $2,7 \pm 1,23$ и $2,8 \pm 1,23$ баллов, соответственно, $p < 0,05$), также как и длительность острого бронхита ($9,2 \pm 6,18$ дня против $5,7 \pm 3,86$ и $6,3 \pm 4,45$ дней, соответственно, $p < 0,05$). В связи с тем, что сам гнойный синусит был выявлен позже (в период реконвалесценции) и позже начата терапия гнойного синусита (антибиотикотерапия, лечебно-диагностические пункции околоносовых пазух до полной санации), достоверными были различия и в длительности острого ринита ($13,4 \pm 7,66$ дня против $6,5 \pm 4,16$ и $8,2 \pm 4,49$ дней, соответственно, $p < 0,05$), и в средней длительности пребывания пациентов на стационарном лечении ($17,3 \pm 9,77$ койко-дня против $9,6 \pm 5,32$ и $11,6 \pm 8,06$ койко-дней, соответственно, $p < 0,05$).

Выводы. Результаты исследования позволяют сделать выводы, которые можно использовать при формулировке диагноза комбинированного заболевания и определении прогноза течения гриппа:

Синусит в период разгара гриппа выявлен в 20,1% от всех случаев заболеваний, причем в 15,1% случаев это был катаральный синусит (риносинусит), а в 5,0% – гнойный.

Гнойный синусит достоверно реже обнаруживали в период реконвалесценции чем в период разгара (0,9% против 5,0%, $\chi^2=62,4$ и $p < 0,05$).

Грипп на фоне сопутствующего гнойного синусита характеризовался достоверным увеличением длительности синдрома общей инфекционной интоксикации ($5,1 \pm 4,06$ дня против $4,1 \pm 2,87$ дня, $p < 0,05$), проявлений острого ринита ($8,2 \pm 4,49$ дня против $6,5 \pm 4,16$ дня, $p < 0,05$), острого кашля ($8,0 \pm 5,73$ дня против $6,3 \pm 4,27$ дня, $p < 0,05$) и койко-дня ($11,6 \pm 8,06$ дня против $9,6 \pm 5,32$ дня, $p < 0,05$).

Течение гриппа, осложненного в период реконвалесценции гнойным синуситом, характеризовалось большей выраженностью синдрома общей инфекционной интоксикации в период разгара ($3,9 \pm 1,55$ балла против $2,7 \pm 1,23$ и $2,8 \pm 1,23$ баллов, соответственно, $p < 0,05$), большей длительностью острого ринита ($13,4 \pm 7,66$ дня против $6,5 \pm 4,16$ и $8,2 \pm 4,49$ дней, соответственно, $p < 0,05$), острого бронхита ($9,2 \pm 6,18$ дня против $5,7 \pm 3,86$ и $6,3 \pm 4,45$ дней, соответственно, $p < 0,05$) и койко-дня ($17,3 \pm 9,77$ против $9,6 \pm 5,32$ и $11,6 \pm 8,06$, соответственно, $p < 0,05$).



Список литературы:

1. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2022. 81 с.
2. Дубровин А.Д., Касьяненко К., Гордиенко В.В., Львов Н.И. Новые подходы к лечению гриппозной инфекции // *Материалы X Юбилейный конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням*. 2024. С. 41.
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. *Руководство по инфекционным болезням*. В 2 кн. Кн. 2. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. С. 19-63.
4. Львов Н.И., Мальцев О.В., Передельский Е.В. и др. Особенности поражений легких при гриппе А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и гриппе В у пациентов молодого возраста // *Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика»*. 2024. С. 59-60.
5. Львов Н.И., Передельский Е.В., Шарабханов В.В., Амосова И.В. Частота и этиологическая структура сочетанной ОРВИ у госпитализированных с аденовирусной инфекцией пациентов молодого возраста // *Материалы Научно-практической конференция «Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд»*. 2024. С. 254-255.
6. Речкалова А.И., Львов Н.И., Дамбаев И.С., Земсков М.Е. Поражение придаточных носовых пазух у пациентов с ОРВИ при разных режимах дозирования препарата риамилловир // *Материалы X Юбилейный конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням*. 2024. 96 с.

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СЕРДЦА
У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫМИ
ФОРМАМИ БРУЦЕЛЛЕЗА**

**Магомедова С.А.¹, Арбулиева Е.А.¹, Тагирбекова А.Р.¹,
Перадзе Х.Д.², Магомедова А.Ш.¹**

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
г. Махачкала,

²ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

Введение. Бруцеллез является актуальной проблемой для регионов с животноводческим направлением сельского хозяйства, в частности Республики Дагестан [1,4,5]. Для него характерно поражение всех органов и систем организма, в том числе и сердечно-сосудистой. Исследованиями ряда отече-



ственных и зарубежных исследователей показано, что вовлечение сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при бруцеллезной инфекции характеризуется кардиогемодинамическими изменениями, определяющими, наряду с другими факторами, тяжесть и исход заболевания [2,3]. При этом бруцеллезная инфекция во всех фазах своего течения может служить причиной не только функциональных, но и органических поражений сердечно-сосудистой системы. Более глубокое изучение нарушений в системе кровообращения у пациентов бруцеллезом с использованием современных способов диагностики в комплексе с другими методами оценки патологических изменений позволит глубже осветить отдельные вопросы патогенеза бруцеллеза и разработать способы диагностики и коррекции выявленных нарушений [6].

Цель исследования. Оценить функциональное состояние сердца у пациентов бруцеллезом с использованием ультразвукового исследования для совершенствования диагностики осложнений бруцеллезной инфекции.

Материалы и методы. Работа выполнялась на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, на базе Республиканского центра инфекционных болезней г. Махачкала.

Под нашим наблюдением находились 222 пациентов бруцеллезом (средний возраст $35,9 \pm 0,7$ года), проходивших лечение в бруцеллезном отделении Республиканского центра инфекционных болезней (г. Махачкала), из них 153 мужчин (средний возраст – $35,7 \pm 0,9$ лет) и 69 женщин (средний возраст – $36,3 \pm 1,2$ лет). Пациенты с острым бруцеллезом (ОБ) составили 110 человек (средний возраст – $33,8 \pm 1,2$ года), из них 76 мужчин (средний возраст – $33 \pm 1,5$) и 34 женщины (средний возраст – $35,5 \pm 2,3$). Среди пациентов ОБ 15 (13,6%) имели легкое, 70 (63,6%) – средней тяжести и 25 (22,7%) – тяжелое течение заболевания. Обследовано 112 пациентов с хроническим бруцеллезом (ХБ) (средний возраст – $37,9 \pm 0,7$ года), из них 77 мужчин (средний возраст – $38,3 \pm 0,9$ года) и 35 женщин (средний возраст – $37,1 \pm 1,2$ года). У 67 (59,8%) обследованных пациентов отмечалась локомоторная форма, у 45 (40,2%) – клинически комбинированная, из них у 11 (9,8%) – локомоторная + висцеральная, у 23 (20,5%) – локомоторная + нейробруцеллез, у – 8 (7,1%) – локомоторная + урогенитальная, у 3 (2,7%) – локомоторная + висцеральная + нейробруцеллез + урогенитальная. У 100 (89,2%) пациентов заболевание было в стадии субкомпенсации и у 12 (10,7%) – декомпенсации. Всем пациентам проводились общеклинические лабораторные (общие анализы крови, мочи, кала, мокроты, кал на я/глист, кал на дисбактериоз), лабораторные исследования для подтверждения диагноза бруцеллеза (реакция Райта, Хеддльсона, РПГА с бруцеллезным эритроцитарным диагностикумом, внутрикожная аллергическая проба Бюрне), инструментальные (электрокардиография, рентгенография легких) исследования, а также ультразвуковое исследование сердца.



Ультразвуковое исследование сердца проводили с помощью аппарата «Toshiba» Японии. Эхокамеры SSH – 140 А, оборудованном электронным датчиком с частотой 2,5 МГц, по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества (Appleton С.Р., Schiller N.V.). По данным измерений, проведенных не менее чем в трех сердечных циклах, рассчитывали объемные показатели в двухмерном режиме и скоростные – в режиме импульсно-волнового излучения. Оценка показателей Эхо-КГ проводилась на фоне ритма синусового узла.

Для изучения систолической функции сердца определялись следующие параметры: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) (мм) – расстояние между межжелудочковой перегородкой (МЖП) и задней стенкой левого желудочка (ЗС ЛЖ) во время диастолы; конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) (мм) – расстояние между МЖП и ЗС ЛЖ во время систолы; конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ (мл), ударный объем ЛЖ (УО) (мл), минутный объем (МО) (л/мин), степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ (ΔS) (%). Измеряли также диастолический размер левого предсердия (ЛП) (мм), диастолический размер правого желудочка (ПЖ) (мм).

С помощью модифицированного алгоритма Симпсона путем перерасчета на единицу площади поверхности тела определяли конечно-диастолический (КДИ) ($\text{мл}/\text{м}^2$) и конечно-систолический (КСИ) ($\text{мл}/\text{м}^2$) индексы с последующим расчетом ударного индекса (УИ) левого желудочка (ЛЖ) ($\text{мл}/\text{м}^2$), сердечного индекса (СИ) ($\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$), а также фракции выброса ЛЖ (ФВ) (%).

При анализе диастолического потока крови через левое атриовентрикулярное отверстие учитывались визуальные и количественные характеристики, проводилось сопоставление с систолической функцией ЛЖ, данными клинико-лабораторного и инструментального обследования. Изучались показатели спектра трансмитрального диастолического потока, полученные на фоне синусового ритма. Диастола сердца анализировалась методом доплер-Эхо-КГ по трансмитральному току крови.

Исследование потока проводилось в импульсном режиме (PW) с расположением «контрольного объема» на уровне митрального кольца. Оценивались следующие показатели диастолической функции левого желудочка: скорость раннего наполнения (Е) (м/с), скорость позднего наполнения (А) (м/с), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (Е/А), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) (м/с), время замедления раннего диастолического наполнения (DT) (м/с).

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования выявили изменения со стороны ССС у 82 (74,5%) пациентов острой и у 64 (57,1%) хронической формой бруцеллеза. При этом у 68,2% пациентов острым и 53,6% хроническим бруцеллезом развивается кардиомиопатия, у 6,4% пациентов острым и у 0,9%



хроническим бруцеллезом развивается миокардит, у 0,9% пациентов ХБ развивается эндокардит и у 1,8% пациентов ХБ развивается перикардит.

Диагноз «Миокардит» выставлялся на основании критериев Нью-Йоркской сердечной ассоциации (НУНА 1964, 1973), дополненных Дерюгиным М.Б., Бойцовым С.А., Фадеевым Н.П. (1999). Диагноз «Кардиомиопатия» выставлялся на основании классификации ВОЗ, 1995г. Диагноз «Эндокардит» выставлялся на основании критериев диагностики по О.М.Буткевичу (1993) и критериев службы эндокардита Университета Дьюка. Диагноз «Перикардит» выставлялся на основании классификации болезней перикарда МКБ-Х (ВОЗ, Женева, 1992).

При этом анализ клинической картины поражения ССС у наблюдаемых нами пациентов с бруцеллезом показал, что с наибольшей частотой пациенты, как с острым, так и с хроническим бруцеллезом жаловались на боли в сердце и учащенное сердцебиение. Боли в сердце носили неопределенный характер, чаще всего это были боли ноющего характера, длительностью до 2-3 часов и более, не купирующиеся нитроглицерином, т.е. отсутствовал стенокардитический характер болей. Среди пациентов ОБ кардиалгия встречалась у 35 (31,8%) пациентов, учащенное сердцебиение – у 59 (53,6%) и в одном случае у пациента с сформировавшимся миокардитом выявлялась инспираторная одышка. Аускультативно у 60 (54,5%) пациентов выявлялась глухость сердечных тонов и у 17 (15,4%) – систолический шум на верхушке сердца. Перкуторно у 2 (1,8%) пациентов со сформировавшимся миокардитом выявлялось расширение левой границы относительной тупости сердца. Умеренное снижение артериального давления выявлялось у 70 (63,6%) исследованных пациентов. У 7 (6,3%) пациентов ОБ был диагностирован миокардит.

У пациентов ХБ кардиалгия встречалась у 23 (20,5%), учащенное сердцебиение – у 12 (10,7%). Аускультативно у 51 (45,5%) пациентов выявлялась глухость сердечных тонов и у 26 (23,2%) – систолический шум на верхушке сердца. Перкуторно у 5 (4,5%) пациентов выявлялось расширение левой границы относительной тупости сердца. Умеренное снижение артериального давления выявлялось у 60 (53,6%) исследованных пациентов.

Для определения очагов некроза в миокарде и подтверждения диагноза миокардита нами проводилось исследование тропонина I. Повышение уровня тропонина I в крови было выявлено у 7 (6,4%) пациентов ОБ. Ими оказались пациенты с тяжелым течением ОБ, у которых был диагностирован миокардит. В группе пациентов ХБ тропонины выявлены лишь у одного.

Проведенная нами эхокардиографическая оценка состояния сердца выявила изменения ЭхоКГ-показателей у 146 (65,7%) исследованных пациентов из них у 82 ОБ (74,5%) и у 64 – ХБ (57,1%).

Результаты проведенных исследований по изучению систолической функции сердца представлены в таблице 1.



Таблица 1.

Показатели систолической функции сердца у пациентов
с острым и хроническим бруцеллезом ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	ОБ (n=110)	ХБ (n=112)	P	P ₁	P ₂
ЧСС, уд/мин	69,9±1,2	80,4±0,5	76,1±0,6	<0,001	<0,001	<0,001
ДР ПЖ (мм)	13,1±0,3	12,9±0,1	12,9±0,1	=0,33	=0,33	=0,959
КДО ЛЖ (мл)	105,4±0,5	111,1±0,2	108,7±0,3	<0,001	<0,001	<0,001
КСО ЛЖ (мл)	33,7±0,3	42,4±0,2	37,9±0,4	<0,001	<0,001	<0,001
КДР ЛЖ (мм)	48,8±0,3	49,6±0,2	49,7±0,2	=0,018	=0,013	=0,888
КСР ЛЖ (мм)	29,6±0,2	34,3±0,1	33,8±0,1	<0,001	<0,001	=0,007
УО ЛЖ (мл)	70,9±0,3	69,9±0,2	70,4±0,2	=0,008	=0,114	=0,079
УИ ЛЖ (мл/м ²)	38,5±0,8	38,2±0,4	39,4±0,4	=0,724	=0,283	=0,022
КДИ ЛЖ (мл/м ²)	56,9±0,5	61,4±0,2	60,6±0,2	<0,001	<0,001	=0,017
КСИ ЛЖ (мл/м ²)	18,2±0,2	23,4±0,2	21,0±0,1	<0,001	<0,001	<0,001
МО (л/мин)	5,2±0,1	5±0,03	4,7±0,1	=0,013	<0,001	<0,001
СИ (л/мин/м ²)	2,8±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1	0,941	=0,93	=0,88
ФВ ЛЖ (%)	66,4±0,4	62,8±0,3	63,5±0,2	<0,001	<0,001	=0,033
ΔS(%)	37,1±0,3	30,9±0,2	33,5±0,1	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P – достоверность различий показателей группы контроля и пациентов с хроническим бруцеллезом; P₂ – достоверность различий показателей пациентов острым и хроническим бруцеллезом

Как видно из таблицы 14, у пациентов ОБ, в сравнении с контрольной группой отмечается увеличение следующих показателей: ЧСС – на 16,5% (P<0,001), КДО ЛЖ – на 5,8% (P<0,001), КСО ЛЖ – на 25,8% (P<0,001), КДР ЛЖ – на 1,6% (P=0,018), КСР ЛЖ – на 15,8% (P<0,001), КДИ ЛЖ – на 7,9% (P<0,001), КСИ ЛЖ – на 28,5% (P<0,001). Кроме того, у пациентов ОБ отмечается снижение следующих показателей: МО – на 5,8% (P=0,013), ФВ ЛЖ – на 5,4% (P<0,001) и ΔS – на 17% (P<0,001). Не претерпевают значимых изменений следующие показатели: ДР ПЖ (P=0,33), УИ ЛЖ (P=0,7), УО ЛЖ (P=0,008) и СИ (P=0,94).

Таким образом, у пациентов ОБ увеличивались размеры сердца преимущественно за счет КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и КСР ЛЖ, КДИ ЛЖ и КСИ ЛЖ. МО и СИ практически не изменялись. Уменьшались показатели насосной функции сердца (ФВ ЛЖ и ΔS ЛЖ).

В группе пациентов ХБ в сравнении с контрольной группой также отмечается увеличение следующих показателей: ЧСС – на 8,8% (P<0,001), КДО ЛЖ – на 3,1% (P<0,001), КСО ЛЖ – на 12,5% (P<0,001), КДР ЛЖ – на 1,8% (P=0,013), КСР ЛЖ – на 14,1% (P<0,001), УИ ЛЖ – на 2,3% (P=0,283), КДИ ЛЖ – на 6,5% (P<0,001), КСИ ЛЖ – на 15,3% (P<0,001). В тоже время в группе пациентов ХБ в



сравнении с группой контроля отмечается снижение следующих показателей: УО ЛЖ – на 0,8% ($P=0,114$), МО – на 9,7% ($P<0,001$), ФВ ЛЖ – на 4,4% ($P<0,001$) и ΔS – на 9,8% ($P<0,001$). Не претерпевают особых изменений следующие показатели: ДР ПЖ ($P=0,33$) и СИ ($P=0,93$).

Кроме того, проведенные УЗИ сердца выявили у 1-го пациента ХБ вегетации на митральном клапане и у 2-х пациентов выпот в полости перикарда.

Результаты исследования диастолической функции левого желудочка пациентов различными клиническими формами бруцеллеза представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Доплер-эхокардиографические показатели спектра трансмитрального диастолического потока у пациентов бруцеллезом ($M\pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	ОБ (n=110)	ХБ (n=112)	P	P ₁	P ₂
E (м/с)	0,55±0,01	0,43±0,01	0,52±0,01	<0,001	=0,045	<0,001
A (м/с)	0,34±0,01	0,38±0,01	0,43±0,01	=0,023	<0,001	=0,003
E/A	1,74±0,1	1,19±0,04	1,32±0,05	<0,001	<0,001	=0,057
DT	166,3±0,7	166,0±0,4	165,9±0,4	=0,759	=0,723	=0,945
IVRT	68,4±0,4	68,0±0,2	68,2±0,2	=0,431	=0,719	=0,516

Примечание: E- максимальная скорость раннего диастолического наполнения; A- скорость позднего наполнения в систолу предсердий; P – достоверность различий показателей доноров и пациентов острым бруцеллезом; P₁ – достоверность различий показателей доноров и пациентов хроническим бруцеллезом; P₂ – достоверность различий показателей пациентов острым и хроническим бруцеллезом

Как видно из представленной таблицы 1, при исследовании диастолической функции левого желудочка у пациентов ОБ линейная максимальная скорость раннего диастолического потока (E) была достоверно снижена в сравнении с контрольной группой на 21,8% ($P<0,001$). Значения A (скорость позднего наполнения) у пациентов ОБ увеличивалась при сравнении с группой контроля на 11,7% ($P<0,001$). Индекс соотношения линейной скорости раннего и позднего наполнения (E/A) уменьшалась на 31,6% при сравнении со здоровыми лицами.

Анализ диастолической функции левого желудочка у пациентов ХБ показал, что скорость раннего диастолического наполнения (E) снижался на 5,5% при сравнении с контрольной группой ($P=0,045$). Показатели A, т.е. скорость позднего наполнения при сравнении с контрольной группой увеличивалась на 26,4% ($P<0,001$). При сравнении показателей индексов соотношения линейных скоростей (E/A) у пациентов ХБ с контрольной группой отмечалось их снижение на 24,2% ($p<0,001$).

Показатели DT и IVRT у пациентов как острым, так и хроническим бруцеллезом не имели значимых колебаний и мало отличались от группы контроля ($P>0,05$).



Выводы. Таким образом, наличие нарушений состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с бруцеллезом не вызывает сомнений и результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о необходимости комплексного исследования состояния ССС с включением эхокардиографии для своевременного проведения адекватной терапии.

Список литературы:

1. Ахмедов Д.Р. Зоонозы: Актуальные вопросы в клинике // Сборник научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции. г. Махачкала, 2000. С. 3-17.
2. Ахмедова М.Д., Магомедова С.А. Эхокардиографическая характеристика сердца у больных острым бруцеллезом // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2011. № 1. С. 23-26.
3. Ахмедова М.Д., Магомедова С.А., Тагирбекова А.Р., Гаджикулиева М.М. Эндокардит у больного бруцеллезом // Клиническая медицина. 2009. Т. 87. № 1. С. 65-69.
4. Белозеров Е.С, Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе // Сборник научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции. г. Махачкала, 2000. С. 131-137.
5. Зулпукарова Н.М-Г., Арбулиева Е.А., Асельдерова А.И., Гамзатова Р.Х. Особенности эпидемического процесса бруцеллеза в условиях республики Дагестан // Сборник научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции. г. Махачкала, 2000. С. 42-43.
6. Ющук Н.Д., Ахмедова М.Д., Магомедова С.А., Васюк Ю.А. Клинико-инструментальная и лабораторная оценка поражения миокарда у больных острым бруцеллезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 1. С. 45-48.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕОЗИДНОГО АНАЛОГА РИАМИЛОВИРА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОРВИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Мальцев О.В., Козлов К.В., Львов Н.И., Сукачев В.С., Саулевич А.В.,
Карякин С.С., Шарабханов В.В., Дамбаев И.С.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Цель исследования. Оценить терапевтическую и профилактическую эффективность нуклеозидного аналога риамиловира в лечении и профилактике ОРВИ у лиц молодого возраста.



Материалы и методы. В исследование вошли 150 амбулаторных пациентов с ОРВИ и 386 здоровых добровольцев из организованных коллективов, находившихся в условиях высокого риска заболевания ОРВИ. В обоих исследованиях пациенты получали с лечебной или профилактической целью риамиловир, результаты которых сравнивались с контрольной группой лиц, не получавших противовирусную терапию. В случае развития болезни оценивали длительность и выраженность клинических проявлений ОРВИ, частоту развития осложнений, выявления вирусных патогенов, а также частоту элиминации данных возбудителей по результатам ПЦР мазков из носо- и ротоглотки.

Результаты. Использование риамиловира приводило к статистически значимой меньшей выраженности ринита, кашля, сокращению длительности болезни за счет уменьшения длительности лихорадки, в том числе фебрильной. В группе пациентов, получавших риамиловир, наблюдалась наименьшая частота выявления возбудителей на 6 сутки наблюдения и минимальное количество случаев заболевания, потребовавших госпитализации.

Профилактический прием добровольцами риамиловира в очаге эпидемической заболеваемости ОРВИ приводил к статистически значимому меньшему числу случаев заболевания ОРВИ. Кроме того, наименьшая длительность симптомов зарегистрированных ОРВИ отмечена в группе пациентов, принимавших нуклеозидный аналог по профилактической схеме.

Выводы. Применение противовирусного препарата прямого действия риамиловира приводило к более быстрому купированию симптомов ОРВИ у пациентов.

Применение риамиловира с профилактической целью приводило к снижению частоты выявления патогенов вирусной этиологии у заболевших и более легкому течению острых респираторных заболеваний у лиц, находящихся в очаге эпидемической заболеваемости ОРВИ.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, риамиловир, нуклеозидные аналоги, лечение, профилактика.

Введение. ОРВИ остаются важной проблемой здравоохранения в России из-за их массового распространения и влияния на трудоспособность, что создает значительную экономическую нагрузку на систему здравоохранения. По данным ВОЗ, ежегодно более 450 000 смертей во всем мире связаны с гриппом, ОРВИ и их осложнениями. Однако перечень доступных противовирусных средств остается ограниченным [1, 2].

Противовирусные препараты прямого действия для лечения ОРВИ – важный объект научных исследований. Высокая изменчивость вирусов и риск резистентности требуют поиска новых стратегий и универсальных препаратов, способных предотвращать репликацию различных возбудителей ОРВИ [3].



Цель исследования. Оценить терапевтическую и профилактическую эффективность нуклеозидного аналога риамиловира в лечении и профилактике ОРВИ у лиц молодого возраста.

Мы провели исследования, оценивающие эффективность препарата риамилонир, который продемонстрировал высокую эффективность против множества вирусов, вызывающих ОРВИ. Согласно гипотезе, препарат способен предотвращать инфицирование несколькими вирусами благодаря подавлению репликации вирусной РНК или ДНК, что делает его перспективным для профилактики в сезонные периоды подъема заболеваемости [4,5,6].

Материалы и методы. В первое исследование вошли 150 пациентов с ОРВИ со средним возрастом 24 [21; 26] года, обратившиеся за амбулаторной медицинской помощью в первые 3 суток с момента появления первых симптомов ОРВИ в клинику инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург), в эпидемический сезон по гриппу и ОРВИ 2023-2024 гг., и не имевшие показаний для госпитализации в стационар.

Пациенты были рандомизированы в три группы по 50 человек, получавших, стандартное патогенетическое лечение, а в двух группах дополнительно – противовирусную терапию (ПВТ) риамилониром в режиме 250 мг 3 раза в сутки или умифеновиром в режиме 200 мг 4 раз в сутки в течение 5 дней. Стандартное патогенетическое лечение включало дезинтоксикационную терапию, жаропонижающие, отхаркивающие, антиконгестантные лекарственные препараты.

Для оценки клинической эффективности терапии анализировали длительность и выраженность основных клинических признаков заболевания (ринит, боль в горле, кашель, боль и ломота в теле, общая слабость, головная боль, озноб, жар и потливость, лихорадка в утреннее и вечернее время), извлеченных из дневников самонаблюдения. На протяжении всего периода наблюдения отслеживали лиц, которым в ходе лечения потребовалась госпитализация с определением частоты госпитализации пациентов в сравниваемых группах.

Дополнительно оценивали наличие РНК и ДНК респираторных вирусов в биоматериале, собранном со слизистых оболочек верхних дыхательных путей на протяжении лечения.

Во второе исследование вошли 386 лиц мужского и женского пола из организованного коллектива в среднем возрасте 18 [17, 18] лет.

Добровольцы были включены в исследование с июля по август 2024 г. и были разделены на 2 группы: первую группу составили 199 человек, получавших с целью профилактики ОРВИ риамилонир в суточной дозе 250 мг перорально 1 раз в день в течение 15 дней; вторую группу составили 187 человек, которые не получали профилактических препаратов. Лица из сравниваемых групп пребывали в одинаковых социально-бытовых условиях и имели единый распорядок дня.



Оценка профилактической эффективности исследуемого препарата проводилась путем анализа частоты возникновения ОРВИ в исследуемых группах в течение 30 дней с момента включения в исследование. Кроме того, оценивали длительность течения каждого зарегистрированного случая острой респираторной вирусной инфекции, выраженность клинических проявлений, частоту регистрации случаев осложненного течения заболевания и наличие тех или иных вирусных патогенов в биоматериале методом ПЦР.

Оценка безопасности применения противовирусных препаратов оценивалась на основании частоты развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб в соответствии с текущей версией СТСАЕ, о которых пациенты сообщали посредством дневника самонаблюдения.

Статистический анализ выполнен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python.

Результаты и обсуждение. Сравнимые группы по половозрастной структуре в обоих исследованиях существенно не отличались.

В результате анализа исследования, направленного на оценку клинической эффективности противовирусных препаратов прямого действия при амбулаторном лечении пациентов с ОРВИ, установлено, что статистически значимая наименьшая длительность заболевания была зарегистрирована в группе пациентов, получавших нуклеозидный аналог риамилловир ($4,96 \pm 1,33$ дня, $p < 0,05$) по сравнению с лицами, получавшими ингибитор фузии умифеновир ($5,58 \pm 1,52$ дня) или только стандартную терапию ($5,78 \pm 1,3$).

Результаты анализа длительности основных клинических симптомов у пациентов из сравниваемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Длительность клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп

Признак	Группа					
	Риамилловир (n=50) ₁	Умифеновир (n=50) ₂	Без ПВТ (n=50) ₃			
Ринит, сут	4,5±1,08	4,82±1,75	5,04±1,76	0,299	0,135	0,616
Боль в горле, сут.	4,21±1,68	4,44±1,62	4,61±1,8	0,362	0,503	0,707
Кашель, сут.	3,79±1,31	4,34±1,68	4,23±1,24	0,097	0,098	0,783
Боль и ломота в теле, сут.	2,5±1,04	2,98±1,35	3,17±1,16	0,085	0,005	0,259
Общая слабость, сут.	3,0±1,22	3,20±1,26	3,29±1,74	0,345	0,572	0,809
Головная боль, сут.	2,82±1,21	3,02±1,42	3,11±1,29	0,609	0,318	0,651
Озноб/жар/потливость, сут.	2,2±0,84	2,21±1,01	3,91±2,09	0,777	<0,05	<0,05
Лихорадка, сут	2,14±0,94	2,58±0,85	3,08±1,13	0,007	0,003	0,632
Фебрильная лихорадка, сут	1,06±0,25	1,57±0,66	1,69±0,74	0,022	<0,05	0,027



Таблица 2.

Частота выявления возбудителей ОРВИ в сравниваемых группах

Возбудитель	Всего (n=150)			Риамилловир (n=50)			Умифеновир (n=50)			Без ПВТ (n=50)		
	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3	ПЦР1	ПЦР2	ПЦР3
PHK Iv – Influenza virus A	11/150	9/150	4/150	0/50	0/50	0/50	7/50	6/50	1/50	4/50	3/50	3/50
PHK Iv – Influenza virus A/ H1N1pdm-2009	1/150	0/150	0/150	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
PHK Iv – Influenza virus B	2/150	1/150	1/150	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50	1/50	1/50
PHK hRSv – Respiratory Syncytial virus	3/150	2/150	2/150	1/50	0/50	0/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50
PHK hMpv – Metapneumo-virus	7/150	2/150	2/150	3/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50
PHK hCv – Coronavirus	5/150	3/150	2/150	2/50	1/50	0/50	1/50	1/50	0/50	2/50	1/50	2/50
PHK hRv – hinovirus	15/150	9/150	5/150	6/50	4/50	0/50	6/50	2/50	2/50	3/50	3/50	3/50
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E	7/150	1/150	1/150	2/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	3/50	1/50	1/50
ДНК hBv – Bocavirus	0/150	0/150	0/150	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
PHK hPiv – Parainfluenza virus	3/150	1/150	0/150	2/50	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
Всего	54/150 (36%)	28/150 (18,67%)	17/150 (11,33%)	16/50 (32%)	6/50 (12%)	1/50 (2%)	19/50 (38%)	11/50 (22%)	4/50 (8%)	19/50 (38%)	11/50 (22%)	12/50* (24%)

Примечание: * $p=0,001$ при сравнении частоты выявления возбудителей на 6 сутки наблюдения в группе пациентов без ПВТ по сравнению с группой пациентов, получавших риамилловир



Продолжительность лихорадки, в том числе фебрильной была статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших риамилловир, чем в группах сравнения. Длительность жалобы на ломоту в теле, как одного из проявлений синдрома общей инфекционной интоксикации, в группе пациентов, получавших риамилловир, была статистически значимо меньше, чем в группе лиц, получавших только стандартную терапию ($p=0,05$). Кроме того, выраженность клинических проявлений в виде ринита, кашля была также статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших противовирусный препарат риамилловир по сравнению с пациентами из других групп ($p<0,05$).

В ходе исследования были получены образцы биоматериала из носоглотки на 1, 4 и 6 сутки наблюдения за пациентами.

Результаты, полученные при оценке частоты элиминации возбудителей ОРВИ на фоне различных схем лечения представлены в таблице 2.

При поступлении в клинику возбудители ОРВИ были идентифицированы у 36% пациентов. Наиболее часто обнаруживались РНК риновируса (27,8% случаев) и РНК вируса гриппа А (20,37% случаев), РНК метапневмовируса и аденовирусов (12,96%). В группе пациентов, не получавших ПВТ, отсутствие элиминации возбудителей ОРВИ к 6 суткам наблюдения отмечена в 24% случаев. Это существенно превышало частоту выявления возбудителей при контрольном исследовании материала из носоглотки в группах пациентов, получивших ПВТ риамилловиром ($p=0,001$).

В течение всего периода наблюдения регистрировали случаи, в которых пациентам из сравниваемых групп потребовалась госпитализация, которая была наименьшей в группе пациентов, получавших риамилловир (2%) в отличие от групп пациентов, получавших умифеновир (4%) и без ПВТ (6%).

В ходе исследования, направленного на изучение эффективности доконтактной химиопрофилактики риамилловиром была оценена частота развития случаев ОРВИ в различные периоды наблюдения: в первые 15 суток от момента включения добровольца в исследования (что соответствовало периоду приема исследуемого препарата) и в период с 16 по 30 дни наблюдения. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Частота регистрации случаев ОРВИ в отдельные периоды наблюдения

ОРВИ, всего случаев		Риамилловир ($n=42$) ₁		Без ПВТ ($n=32$) ₂		P ₁₋₂
≤15 суток	16-30 сутки	≤15 суток	16-30 сутки	≤15 суток	16-30 сутки	
38/74 (51,4%)	36/74 (48,6%)	15/42 (35,7%)	27/42 (64,3%)	23/32 (71,8%)	9/32 (28,2%)	0,003



В группе пациентов, получавших риамилловир с профилактической целью наименьшее число случаев заболевания (35,7%) приходится на первые 15 суток наблюдения в отличие от группы сравнения (71,8%), где наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировали в первой половине периода наблюдения ($p=0,003$). При этом разница в процентном соотношении между группами была более чем двухкратной, что указывает на профилактическую эффективность риамилловира в отношении ОРВИ, проявляющуюся в период приема препарата.

В ходе исследования у добровольцев были получены образцы биоматериала из носо- и ротоглотки при развитии у них признаков ОРВИ в первый день болезни. В исследованном материале обнаруживались РНК риновируса (74,5% случаев), также идентифицирована ДНК и РНК вирусов SARS-CoV-2 (8,5%), аденовирусов (10,6%), парагриппа (4,3%), РС-вируса (2,1%). В период профилактического приема риамилловира случаев выявления РНК инфекции, вызванной SARS-CoV-2 не выявлено. Доля вирусных патогенов другой этиологии на фоне профилактического приема лекарственного препарата также выявлялась существенно реже (7,1%), чем в группе сравнения в аналогичный период времени (28,1%).

Кроме того, наименьшая длительность заболевания была зарегистрирована именно в группе пациентов, получавших в качестве профилактического препарат риамилловир ($5,71 \pm 1,18$ дня, $p < 0,05$), в отличие от контрольной группы пациентов ($6,84 \pm 2,42$ дня).

Длительность общеинфекционных проявлений ОРВИ у пациентов, принимавших для профилактики противовирусный препарат риамилловир, была статистически значимо ниже, чем у пациентов из группы, где ПВТ не назначалась ($p=0,02$). Кроме того, длительность лихорадки была статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших профилактический препарат ($1,61 \pm 1,02$ дня, $p=0,004$), чем в контрольной группе пациентов ($2,63 \pm 1,57$ дня), а фебрильная лихорадка не регистрировалась вовсе. Выраженность ринита, синдрома общей инфекционной интоксикации также была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших риамилловир по сравнению с пациентами из группы сравнения ($p < 0,05$).

Несмотря на отсутствие статистической разницы в частоте развития острых верхнечелюстных синуситов, частота их развития на фоне приема риамилловира была ниже (10,8%) в отличие от группы пациентов, не получавших профилактически данный противовирусный препарат (18,5%).

Нежелательных явлений за период приема добровольцами нуклеозидного аналога риамилловира по лечебной и профилактической схеме в обоих исследованиях выявлено не было, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.



Выводы. Применение риамилловира в стандартной лечебной схеме приводило к сокращению длительности лихорадки, в том числе фебрильной, значимому снижению выраженности интоксикационных проявлений, ринита, кашля по сравнению с другими группами.

Профилактический прием риамилловира добровольцами в очаге эпидемиологической заболеваемости ОРВИ продемонстрировал возникновение статистически значимого меньшего числа случаев заболевания ОРВИ, чем в группе добровольцев без приема химиопрепарата.

Таким образом, нуклеозидный аналог риамилловир, с нашей точки зрения, продемонстрировал терапевтическую и профилактическую эффективность при его применении в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций.

Список литературы:

1. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В. [и др]. Оценка клинической эффективности и безопасности применения риамилловира у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями при различных режимах дозирования препарата // *Терапевтический архив*. 2023. № 95(11). С. 930-936. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202471
2. Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., и др. Новые подходы к этиотропной терапии пациентов с ОРВИ препаратом риамилловир. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023. № 68(9-10). С. 63-71. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-63-71
3. Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С. [и др.] Сравнительная оценка клинической эффективности применения противовирусных препаратов прямого действия у амбулаторных пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Терапевтический архив*. 2024. № 96(8). С. 797-803. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202911
4. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В. [и др.] Перспективы использования нуклеозидного аналога риамилловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 // *Терапевтический архив*. 2022. Т. 94, № 10. С. 1171-1176. DOI 10.26442/00403660.2022.10.201920. – EDN OCJLLG.
5. Cilloniz, C., Luna C.M., Hurtado J.C., et al. Respiratory viruses: their importance and lessons learned from COVID-19. *Eur Respir Rev*. 2022. № 31(166). DOI: 10.1183/16000617.0051-2022
6. Czappon P., Débarre F., Gonçalves A. [et al.] Success of prophylactic antiviral therapy for SARS-CoV-2: Predicted critical efficacies and impact of different drug-specific mechanisms of action. *PLoS Comput Biol*. 2021. №17(3). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1008752.



ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ЗИМБАБВЕ

Мафауне Дж. (Joshua Mafaune), Коваленко А.Н.,
Соловьева П.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. *Инфекционные заболевания остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения в Республике Зимбабве, оказывая значительное влияние на здоровье населения и экономику страны. Несмотря на достижения в развитии системы государственного здравоохранения, уровень инфекционной заболеваемости в стране остается высоким из-за недостаточного доступа к медицинской помощи для некоторых социальных слоев и сложной экологической обстановкой. Наиболее актуальными инфекционными заболеваниями в Республике Зимбабве являются ВИЧ-инфекция, туберкулез, малярия, холера, а также острые респираторные инфекции, занимающие значительную долю в общей структуре заболеваемости и смертности [1]. В работе представлен краткий анализ состояния эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики наиболее актуальных социально-значимых инфекций в условиях Республики Зимбабве.*

Ключевые слова: *Республика Зимбабве, инфекционные заболевания, эпидемиология, диагностика.*

Цель исследования. Представление проблемы инфекционных заболеваний в Республике Зимбабве.

Материалы и методы. Публикация основана на анализе эпидемиологической ситуации, характеристики ведущих по значению инфекционных заболеваний у населения Республики Зимбабве.

Результаты и обсуждение. Республика Зимбабве – государство в южной части африканского континента, между водопадом Виктория, реками Замбези и Лимпопо. Граничит с ЮАР на юге, с Мозамбиком на востоке, с Ботсваной на западе и с Замбией на севере, не имеет выхода к морю. На 2022 год численность населения Зимбабве оценивалась в 15,1 млн. В стране высокий уровень зараженности вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ): по оценке 2022 года, им было заражено 11,6% взрослого населения страны (6-е место в мире по уровню зараженности). Темпы прироста населения в XXI в. резко снизились до 0,62% (оценка). Среди основных причин указывается пандемия СПИДа (инфицированных – около 1,3 млн, а каждую неделю от СПИДа умирает 5 тыс. человек), а также эмиграция (за последние годы страну покинули до 4 млн. жителей).



ВИЧ-инфекция является самой серьезной проблемой общественного здравоохранения в Республике Зимбабве. С общенациональным уровнем распространенности ВИЧ-инфекции в 11,9% среди лиц в возрасте от 15 до 49 лет страна является одной из наиболее пострадавших в странах Африки к югу от Сахары [2]. В 2020 году более 1,3 миллиона человек в Республике Зимбабве жили с ВИЧ-инфекцией, и, хотя страна добилась огромных успехов в снижении числа новых случаев заражения, это заболевание продолжает оставаться основной причиной смертности [3]. Антиретровирусная терапия [АРТ] оказалась значимым фактором в снижении смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией и повышении качества жизни пациентов. Диагностика ВИЧ-инфекции проводится с помощью экспресс-тестов на основе иммуноферментного анализа [4]. АРТ служит стандартной терапией ВИЧ и широко доступна по всей стране, поддерживается государственными программами и международными организациями, такими как глобальный фонд ЮНЭЙДС. Было показано, что АРТ успешно снижает показатели передачи ВИЧ, останавливает развитие СПИДа и снижает вирусную нагрузку.

Профилактические меры инициативы по профилактике ВИЧ-инфекции включают кампании по повышению осведомленности населения, распространение индивидуальных средств защиты и пропаганду добровольного медицинского мужского обрезания (Voluntary medical male circumcision, VMMC), которое снижает риск гетеросексуальной передачи возбудителя примерно на 60 процентов. Инициатива по профилактике передачи вируса от матери ребенку резко снизила уровень передачи вируса от инфицированных женщин к их младенцам. В стране также реализуются программы до контактной профилактики ВИЧ-инфекции, нацеленные на лиц с высоким риском заражения.

Туберкулез [ТБ]. Республика Зимбабве входит в число 30 стран с наиболее высоким уровнем заболеваемости туберкулеза в мире. Туберкулез тесно связан с ВИЧ-инфекцией, так как примерно 60 процентов больных туберкулезом в Зимбабве коинфицированы ВИЧ. Это значительно осложняет лечение и повышает вероятность неблагоприятного исхода. В 2020 году ТБ стал причиной около 10 000 смертей в Зимбабве. Основными методами диагностики ТБ служат микроскопия мазков мокроты, бактериологические посевы, а также молекулярно-генетические исследования, например, GeneXpert, который используется для выявления возбудителей и определения их лекарственной устойчивости. Продолжительность курса лечения ТБ составляет шесть месяцев, однако лекарственно-устойчивые формы туберкулеза [ЛУ-ТБ] требуют более длительных и сложных схем лечения. В качестве профилактических мер в Зимбабве внедрены программы краткосрочного лечения под непосредственным наблюдением медицинских специалистов, что гарантирует соблюдение пациентами рекомендованных схем лечения. Кроме того, вакцина БЦЖ, вводимая при рождении, обеспечивает защиту от тяжелого туберкулеза у детей. Настороженность по туберкулезу у ВИЧ-инфицированных способствовало улучшению качества



диагностики среди пациентов с коинфекцией. Эпидемиологическое расследование контактов с туберкулезом также играет важную роль в раннем выявлении случаев ТБ в Зимбабве.

Малярия остается эндемичным заболеванием в Зимбабве, особенно в равнинных районах и на границе с Мозамбиком. Пик заболеваемости приходится на сезон дождей. В 2020 году в стране было зарегистрировано более 350 000 случаев малярии, в основном среди жителей отдаленных районов с недостаточным уровнем оказания медицинской помощи [5].

Малярия выявляется с помощью диагностических экспресс-тестов, а также посредством микроскопии препаратов крови. При неосложненной малярии назначаются комбинированные препараты на основе артемизинина, в тяжелых случаях лечение проводится внутривенным введением артезуната. Для радикального излечения или для борьбы со зрелыми гаметоцитами используется примахин.

В последние годы достигнуты значительные успехи в профилактике малярии. С этой целью население снабжается надкроватными противомоскитными пологам, проводятся регулярные обработки инсектицидами жилых и хозяйственных помещений, большое внимание уделяется санитарному просвещению жителей отдаленных районов страны. Широко используется алгоритм «3 Ts»: – тест в течение 24 часов и отслеживание случая в течение 3 дней. Эти меры привели к снижению случаев заболевания малярией, однако поддержание уровня противомаларийных мероприятий в районах с высоким риском заражения малярийными плазмодиями все еще остается проблемой для местных органов здравоохранения.

Холера актуальная проблема общественного здравоохранения в Зимбабве, в основном связанная с низким санитарно-гигиеническим уровнем, а также недостатком доброкачественной питьевой воды. В 2018 году в Зимбабве произошла крупная вспышка холеры, при которой было зарегистрировано более 10 000 случаев заболевания и 68 смертельных исходов. Больные холерой чаще всего встречается в густонаселенных городских и сельских районах, где отсутствуют надежные системы водоснабжения и канализации.

Диагностика холеры проводится с помощью бактериологических исследований стула на наличие *Vibrio cholerae*. Лечение в основном сосредоточено на регидратационной терапии, включая пероральные регидратационные солевые препараты и внутривенные инфузии. Антибиотики используются для минимизации продолжительности симптомов и снижения выделения бактерий. Профилактические меры направлены на инженерное совершенствование системы водоснабжения и повышения санитарно-гигиенического уровня населения. Зимбабве сотрудничает с международными группами для содействия доступу к чистой воде и санитарии в районах, подверженных холере. Кроме того, в районах с высоким риском инфицирования начались программы по вакцинации от холеры пероральной вакциной с целью предотвращения вспышек заболевания в будущем.



Респираторные инфекции, включая пневмонию и Covid-19 вносят значительный вклад в смертность в Зимбабве особенно среди детей в возрасте до пяти лет. Пневмония, вызванная бактериальными и вирусными возбудителями, остается основной причиной смерти в этой возрастной группе. Пандемия Covid-19 еще больше нагроулила систему здравоохранения что привело к существенному росту смертности.

Диагностика респираторных инфекций проводится на основании клинического обследования, рентгенологических и лабораторных исследований. Лечебная тактика определяется в зависимости от формы заболевания и тяжести течения. Антибактериальная терапия назначается в случаях бактериальной пневмонии, а также при присоединении бактериальных осложнений при вирусных инфекциях таких как Covid-19.

Уровень респираторных заболеваний в значительной степени снизился в результате кампаний по вакцинации против Covid-19 и пневмококковой инфекции. В период пандемии Covid-19 противоэпидемические мероприятия включали ношение масок, социальное дистанцирование, а также гигиенические меры, что помогло снизить передачу вируса [5, 6].

Выводы. Республика Зимбабве испытывает большое бремя инфекционных заболеваний, при этом ВИЧ-инфекция, туберкулез, малярия, холера и респираторные инфекции способствуют высоким показателям заболеваемости и смертности. В стране был достигнут прогресс в борьбе с этими заболеваниями за счет улучшения диагностики, терапии и профилактических мер. Для дальнейшего снижения уровня инфекционной заболеваемости в Зимбабве необходимо повышение уровня финансирования медицинских учреждений, совершенствование системы водоснабжения, иммунизация и санитарное просвещение широких масс населения. Эти меры в сочетании с международной поддержкой и участием общественности могут улучшить эффективность системы здравоохранения и проложить путь к здоровому будущему для всех зимбабвийцев.

Список литературы:

1. *HIV and AIDS in Zimbabwe. UNAIDS (2021). URL: <https://www.unaids.org>.*
2. *HIV/AIDS - A Threat To Public health By 2030. News Report // News That Matters. <https://newsreportzim.com/hiv-aids-a-threat-to-public-health-by-2030/>.*
3. *Mbiba B., Chireka B., Kunonga E., Gezi K., Matsvai P., Manatse Z. At the deep end: COVID-19 experiences of Zimbabwean health and care workers in the United Kingdom. Journal of Migration and Health. 2024. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmh.2020.100024>.*
4. *Raviglione M., Maher D. Ending infectious diseases in the era of the Sustainable Development Goals // Porto Biomedical Journal. 2017. 2. P. 140–142. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.08.00>.*



5. Zimbabwe national HIV and AIDS strategic plan 2021–2025. URL: <https://hivpreventioncoalition.unaids.org/en/resources/zimbabwe-national-hiv-and-aids-strategic-plan-2021-2025>.
6. Zimbabwe National malaria control programme strategy 2008-2013 |Country Planning Cycle Database. URL: <https://extranet.who.int/countryplanningcycles/planning-cycle-files/zimbabwe-national-malaria-control-programme-strategy-2008-2013>.

ЗНАЧИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Повышева М.В., Лихобабин А.А.
ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский
университет им. М. Горького» МЗ РФ,
г. Донецк

Резюме. Постковидный синдром является актуальной проблемой в современной педиатрической практике, поскольку затрагивает все системы организма (когнитивная дисфункция или «мозговой туман» (невнимательность, трудности с концентрацией внимания или памятью), физическая усталость, низкая выносливость, головная боль, астения, нарушения сна и психопатологическая симптоматика), оказывая влияние на дальнейшее качество жизни детей.

Цель исследования. Изучить значимость отдельных факторов, влияющих на качество жизни детей с постковидным синдромом.

Материал и методы. Изучены некоторые (клинико-лабораторные, функциональные) показатели состояния здоровья 35 детей (возраст от 10 до 18 лет) после эпизода острой инфекции COVID-19 инфекции, закончившегося клиническим выздоровлением, а также 30 детей аналогичного возраста у которых не было заболевания SARS-CoV-2 инфекции и хронической соматической патологии в стадии обострения на момент исследования. Изучен исходный вегетативный тонус, психоэмоциональный статус у детей.

Результаты и обсуждение. При изучении состояния здоровья и качества жизни детей с постковидным синдромом, подтверждено развитие вегетативных и когнитивных нарушений, вызывающих существенный дискомфорт в повседневной их жизни. Эти проявления сохраняются на протяжении значительного времени, показывая отдаленное влияние SARS-CoV-2 на нервную систему.

Выводы. Проведенное исследование способствовало определению более четких (объективных) критериев оценки качества жизни детей с постковидным синдромом. На основании изучения проблемы, нами предложена собственная



методика – «Способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом». Дальнейшее более глубокое изучение этого вопроса позволит разработать четкие алгоритмы медицинской коррекции и реабилитации, как в острый период, в период реконвалесценции, так и в постковидный период, с целью нормализации уровня качества жизни у данного контингента пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, качество жизни, когнитивные нарушения, дети.

Введение. При клиническом выздоровлении, после острой COVID-19 инфекции, через некоторое время развивается «постковидный синдром» (ПКС). Среди проявлений ПКС преобладают синдромы: астенический, вегетативный, гастроинтестинальный, гематологический, кожный, а также мультисистемный воспалительный синдром [2, 5, 6, 8].

Описаны отдаленные результаты перенесенной ранее COVID-19 инфекции у взрослых пациентов, которые отрицательно влияют на их качество жизни (КЖ) (когнитивная дисфункция или «мозговой туман» (невнимательность, трудности с концентрацией внимания или памятью), физическая усталость, низкая выносливость, головная боль, астения, нарушения сна и психопатологическая симптоматика) [3, 4, 6, 7].

Дети также испытывают вышеописанные жалобы, влияющие на их дальнейшее КЖ, но в литературе недостаточно представлены частота и особенности протекания ПКС, в том числе со стороны центральной и вегетативной нервных систем [4-6].

Цель исследования. Изучить значимость отдельных факторов, влияющих на качество жизни детей с постковидным синдромом.

Материал и методы. В течение 2020-2022 гг. проведено клиническое обследование 35 детей в возрасте от 10 до 18 лет включительно, после эпизода острой COVID-19 инфекции закончившегося клиническим выздоровлением (в течение года после выздоровления) (изучаемая группа (ИГ)). Контрольная группа (КГ) состояла из 30 здоровых детей. Изучаемые группы были репрезентативны по возрасту и полу.

Критерии включения: возраст 10-18 лет, эпизод острой COVID-19 инфекции закончившийся клиническим выздоровлением (подтвержденной лабораторно (ПЦР)), отсутствие соматической (хронической) патологии в стадии обострения, информированное согласие родителей ребенка и/или самих детей на участие в исследовании.

Критерии исключения: дети и подростки, у которых не было в анамнезе заболевания SARS-CoV-2 инфекции (подтвержденной лабораторно (ПЦР)), наличие соматической (хронической) патологии в стадии обострения, отказ родителей ребенка и/или самих детей.

Для верификации диагноза изучены истории болезни детей, заключения специалистов (врачей-педиатров, врачей-неврологов, врачей-психиатров, вра-



чей-аллергологов-иммунологов), результаты клинико-лабораторных-инструментальных исследований. В соответствии с «МКБ 10-го пересмотра» выставляли диагноз. Исходный вегетативный тонус изучали по методике А.М. Вейна (1981) в модификации Н.А. Белоконов (1987). Поскольку SARS-CoV-2 вызывает ухудшение гибкости мышления, темпов познавательной деятельности и непосредственного воспроизведения слов, недостаточность управляющей функции [4, 6, 8], дополнительно проводили несколько психологических тестов по общепринятым методикам. Уровень запоминания изучали по методике А.Р. Лурия, определение устойчивости внимания и динамики работоспособности – по таблице Шульте, вычисление эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости – по методике А.Ю. Козыревой. Использовали в работе опросник невротиков (Седнев В.В., Збарский З.Г., Бурцев А.К., 1992) по шкалам «Нарушений сна», «Вегетативные расстройства», «Депрессия» и «Астения».

Исследование соответствует этическим требованиям Хельсинской декларации, Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, положениям ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики, полностью исключает ограничение прав пациента и/или нанесения вреда его здоровью. Данное исследование одобрено этическим комитетом и проведено в рамках НИР ВУЗа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью табличного редактора Microsoft Excel и пакета анализа Statistica StatSoft. Проверяли нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка), вычисляли средние значения (M) и их стандартные ошибки (m), частоту признаков (%), достоверность статистических различий показателей оценивали критерием Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. На основании обследования пациентов и полученных результатов нами предложена собственная методика комплексной оценки КЖ детей с ПКС (Рационализаторское предложение «Способ комплексной оценки КЖ детей с ПКС» от 24.03.2023 № 6607 (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО)) [1]. В соответствии с нашей методикой, КЖ оценивали по ответам на перечень вопросов, отражающих субъективную оценку КЖ детей (таблица 1).

Согласно данным таблицы 1 (в соответствии нашей методике), с оценки жизнеугрожающих симптомов, отраженных в вопросах 1.1-1.4, 2.1-2.4, 4, 5.1-5.2, 6 начинают анализ анкеты. За эти симптомы баллы умножают на 2, затем их суммируют и в соответствии шкалы оценивают КЖ у детей с ПКС. В ИГ у детей значение показателя КЖ было зафиксировано более 45 ± 2 баллов, в то время как у детей КГ – менее 28 ± 1 балл ($p < 0,05$). Поэтому, при значении показателя КЖ ребенка с ПКС менее 15 баллов – КЖ ребенка с ПКС оценивается как «отличное», в пределах 16-29 баллов – как «хорошее», в пределах 30-45 баллов – как «удовлетворительное», более 46 баллов – как «неудовлетворительное».

В соответствии с нашей методикой, по совокупности показателей дополнительного обследования (в диапазоне референтных лабораторных значений), проводили объективную оценку КЖ (таблица 2).



Таблица 1.

Анкета «Качество жизни детей с постковидным синдромом»

Вопросы	Баллы			
	0	1	2	3
1. Мешает ли вам жить головная боль? (укажите ее локализацию):				
1.1 височные области;				
1.2 затылочная область;				
1.3 теменная область;				
1.4 лобная область.				
2. Когда возникает головная боль?				
2.1 после физической нагрузки (ходьба, бег);				
2.2 после умственной нагрузки (уроков);				
2.3 в душном помещении (транспорте);				
2.4 при перемене погоды.				
3. Беспокоят ли тебя головокружения?				
4. Чувствуешь ли ты «перебои» в работе сердца?				
5. Возникает у тебя боль в области сердца? Какого характера?				
5.1 колющая;				
5.2 давящая.				
6. Беспокоят ли тебя боль или стеснение в груди?				
7. Чувствуешь ли ты ежедневное повышение температуры?				
8. Беспокоят ли тебя боли в мышцах и/или суставах?				
9. Беспокоят ли тебя изменения обоняния и вкуса?				
10. Беспокоят ли тебя боль в животе, нарушения стула, потеря аппетита?				
11. Беспокоит ли тебя ухудшение сна?				
12. Беспокоит ли тебя быстрая утомляемость, общая слабость?				
13. Возникает ли у тебя одышка во время физической нагрузки?				
14. Чувствуешь ли ты себя сильным?				
15. Возникает ли у тебя плохое настроение?				
16. Тяжело ли тебе выполнять физические нагрузки?				
17. Тяжело ли тебе сосредоточиться на выполнении уроков?				
18. Бывают ли у тебя раздражительность (злость, обида)?				
19. Стало ли тебе трудно запоминать учебный материал?				

Примечание: 0 – никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно



Таблица 2.

**Показатели объективного состояния качества жизни
по результатам дополнительного обследования**

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
1. Выраженность жалоб (0 – отсутствуют, 1 – незначительные, 2 – умеренно выраженные, 3 – значительные)				
2. Изменения в клиническом анализе крови: 0 – отсутствие изменений, 1 – легкая степень активности воспалительного процесса, 2 – средняя степень активности воспалительного процесса, 3 – высокая степень активности воспалительного процесса				
3. Изменения в клиническом анализе мочи: 0 – отсутствие изменений, 1 – легкая степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, 2 – средняя степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии, 3 – выраженная степень протеинурии, лейкоцитурии и гематурии				
4. Изменения на ЭКГ (0 – отсутствуют, 1 – нарушения ритма, 2 – признаки поражения миокарда (воспалительного или ишемического характера)				
5. Изменения на ЭхоКГ (0 – отсутствуют, 1 – воспалительные поражения миокарда)				
6. Биохимические показатели (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные)				
СРБ				
прокальцитонин				
ферритин				
ИЛ-6				
тропонин				
D-димер, коагулограмма				
протеинограмма				
трансаминазы				
холестерин				
креатинин, мочевины				
амилаза				
Na				
K				



НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12-13 декабря 2024

7. Иммунологический статус (0 – норма, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные)				
IgM SARS-CoV-2				
IgG SARS-CoV-2				
8. УЗИ внутренних органов (0 – без патологии, 1 – минимальные изменения, 2 – умеренные, 3 – значительные)				
9. Исходный вегетативный тонус (0 – относительное равновесие, 1 – минимальные ваго- или симпатикотония, 2 – умеренные ваго- или симпатикотония, 3 – значительные ваго- или симпатикотония)				
10. Вегетативная обеспеченность (0 – норма, 1 – гиперсимпатикотонический вариант, 2 – асимпатикотонический, 3 – гипердиастилический или смешанный варианты)				
11. Нарушения психо-эмоционального состояния по данным опросника Седнева В.В. (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены)				
тревога				
астения				
депрессия				
нарушение сна				
вегетативные нарушения				
12. Уровень тревожности Спилберга-Ханина (0 – низкий, 1 – умеренный, 2 – высокий):				
ситуативная				
личностная				
13. Определение устойчивости внимания и динамики работоспособности по таблице Шульце				
Эффективность работы (0 – высокая, 1 – незначительно снижена, 2 – умеренно снижена, 3 – значительно снижена)				
Степень вработываемости (0 – высокая, 1 – низкая)				
Психическая устойчивость (0 – высокая, 1 – низкая)				
14. Уровень запоминания по методике А.Р. Лурия (0 – высокий, 1 – средний, 2 – ниже среднего, 3 – низкий)				

Согласно данным таблицы 2 (в соответствии нашей методике), при дополнительном лабораторно-инструментальном обследовании у детей в ИГ выявлено незначительное повышение фибриногена и прокальцитонина. Это возможно объяснить некоторым дисбалансом свертывающей и противосвертывающей системы крови, поражением эндотелия, что, в свою очередь, согласу-



ется с данными о патогенезе постковидных нарушений [2, 6]. Значения этих показателей у детей КГ было в пределах референтных значений.

Исходный вегетативный тонус (методика Вейна А.М., 1981 в модификации Болоконь Н.А., 1987) в ИГ характеризовался гиперсимпатикотонией и ваготонией с преобладанием последней. Вегетативная обеспеченность (метод клиноортостатической пробы) в ИГ имела гиперсимпатикотонический вариант. Таким образом, у детей ИГ наблюдался смешанный вариант вегетативной дистонии ($p < 0,05$). В КГ эти проявления не выявлены.

При изучении уровня запоминания (методика А.Р. Лурия) в ИГ выявлено ослабление активного внимания вследствие преходящей астении, его истощаемости ($p < 0,05$). В КГ эти проявления не выявлены. Определение устойчивости внимания и динамики работоспособности (таблица Шульте) с вычислением эффективности работы, степени вработываемости и психической устойчивости (методика А.Ю. Козыревой) в ИГ выявило снижение психической устойчивости внимания с увеличением времени для подготовки к выполнению заданий ($p < 0,05$). В КГ эти проявления не выявлены. Результаты опросника невротиков (Седнев В.В., Збарский З.Г., Бурцев А.К., 1992) в ИГ показали высокий уровень по шкале «Нарушений сна» и тенденцию к повышению уровней по шкалам «Вегетативные расстройства», «Депрессия» и «Астения» ($p < 0,05$). В КГ эти проявления не выявлены.

Таким образом, вероятно, у детей ИГ, развились вегетативные и когнитивные нарушения, которые вызывают существенный дискомфорт в повседневной жизни и сохраняются на протяжении длительного времени. Возможно, вышеописанные нейровегетативные изменения носят преимущественно функциональный характер, что позволяет надеяться на их обратимость.

При анализе анкеты суммировали баллы показателей дополнительного обследования. Итоговая цифра, позволила нам дать комплексную оценку КЖ ребенка с ПКС, он же – абсолютный показатель КЖ (КЖ_{abs}) ребенка с ПКС.

В соответствии с нашей методикой, относительное значение показателя КЖ ребенка с ПКС рассчитывали по формуле:

$$КЖ = 100 \times (1 - КЖ_{abs} / КЖ_{max}),$$

где КЖ – показатель КЖ ребенка с ПКС, выраженный в процентах (%);

КЖ_{abs} – абсолютный показатель КЖ ребенка с ПКС в баллах;

КЖ_{max} – показатель максимальной оценки (204 балла) КЖ ребенка с ПКС в баллах.

У детей ИГ значение показателя КЖ было зафиксировано менее $33 \pm 1\%$, в то время как у детей КГ, значение этого показателя было более 70% ($p < 0,05$). Поэтому, при значении относительного показателя КЖ в пределах $100-70\%$ – КЖ ребенка с ПКС оценивали как «удовлетворительное», в пределах $69-31\%$ – как «умеренно сниженное», до 30% – как «значительно сниженное».



Выводы. Проведенное исследование способствовало определению более четких, объективных критериев оценки качества жизни у детей с постковидным синдромом. Значение показателя качества жизни у детей изучаемой группы было менее $33\pm 1\%$ ($p < 0,05$) и сохранялось на протяжении года после эпизода выздоровления. На основании изучения проблемы, нами предложена собственная методика – «Способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом». Дальнейшее более глубокое изучение этой проблемы, по нашему мнению, позволит не только определять уровень качества жизни данного контингента пациентов, но и конкретизировать врачебный контроль (врача-невролога, врача-психоневролога, врача-психиатра, нейропсихолога, логопеда, психолога) как в острый период, в период реконвалесценции, так и в постковидный период.

Список литературы:

1. Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О. [и др.] Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения // РМЖ. Мать и дитя. 2022. Т. 5, № 4. С. 366-372. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372.
2. Бобровицкая А.И., Лихобабина О.А., Махмутов Р.Ф., Пошехонова Ю.В., Сухорукова Л.А. Трудности диагностики внебольничных пневмоний в условиях пандемии у детей // Журнал инфектологии. 2023. Т. 15, № 2. С. 33-35.
3. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога // Поведенческая неврология. 2021. № 2. С. 14–22. DOI: 10.46393/2712-9675_2021_2_14_22
4. Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Дубовая А.В., Пошехонова Ю.В. Способ комплексной оценки качества жизни детей с постковидным синдромом. А.с. № 6607 Российская Федерация. // заявитель ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Г. Донецк, 2023.
5. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 162-178. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2121
6. Пошехонова Ю.В., Лихобабина О.А., Махмутов Р.Ф. [и др.] Некоторые нейровегетативные проявления постковидного синдрома у детей (клинический случай). Медико-социальные проблемы семьи. 2023. Т. 28, № 1. С. 104-108.
7. Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S. [et al.] Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19 // Neuropsychopharmacology. 2021. P. 1-6.
8. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // Alzheimers Res. Ther. 2020. Vol. 12, № 1. P. 170.



ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Мерлушкина А.С., Свиницкая И.С., Жигулина А.И.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Наличие взаимосвязи между дефицитными состояниями по витамину D и восприимчивостью к инфекционным заболеваниям подтверждено многочисленными исследованиями. Проблема гиповитаминоза D по-прежнему является актуальной и значимой проблемой не только в Российской Федерации, но и в странах всего мира. Дефицит витамин D ассоциирован не только с «классическим» эффектом, проявляющимся в дисбалансе ремоделирования костей скелета, но и с возможностью оказывать влияние на иммунологическую реакцию организма.

Ключевые слова: COVID-19, врожденный иммунитет, инфламасома, витамин D, VDR.

Введение. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и по-прежнему обладает высоким пандемическим потенциалом. Патологическая активация компонентов врожденного иммунитета запускает каскад воспалительных реакций, обусловленных гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. В ряде случаев, повышенный синтез медиаторов воспаления приводит к развитию критической формы COVID-19 – цитокинового шторма, определяющего тяжесть течения и высокую летальность [1]. В настоящее время известно, что некоторые микронутриенты, такие как витамин D, имеют важное значение в поддержании как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, однако, на сегодняшний день, общепринятой стратегии в отношении витаминoproфилактики не выработано.

Дефицитные состояния по витамину D приводят к нарушению иммунного ответа, а также снижают устойчивость к инфекциям. Невзирая на то, что к 1930-м годам повсеместная коррекция питания привела практически к полному искоренению рахита, проблема гиповитаминоза D остается актуальной. Так по данным иностранной литературы, распространенность дефицита витамина D в США составляет 24%, в Канаде 37% и 40% в Европе, при этом частота дефицита в тех же странах составляет 5,9%, 7,4% и 13% соответственно. В отечественном метаанализе по содержанию витамина D на выборке из 8085 человек, проживающих в различных регионах РФ, указывается, что значительная часть населения в возрасте от 18 до 60 лет испытывает гиповитаминоз D. В исследовании Л.А. Суплотова и соавт., показатели дефицита и недостаточности



регистрируются 27,87% и 56,4% соответственно, тогда как оптимальное содержание выявлено лишь у 15,73%. Таким образом, популяционные исследования витаминного статуса на территории РФ демонстрируют высокую распространенность гиповитаминоза D [2].

Большинство исследований в области гиповитаминоза витамина D посвящено его влиянию на костную систему. Как известно, проявления выраженного дефицита витамина D приводит к развитию рахита у детей и остеомаляции у взрослых. Тем не менее, субклинический дефицит более распространен и связан с нарушением минерализации костей скелета, приводя к развитию низкоэнергетических переломов. Помимо «классического» эффекта витамина D, наблюдается широкая экспрессия VDR в клетках иммунной системы. Данный факт свидетельствует о том, что витамин D играет важную роль в модуляции иммунного ответа.

Классически витамин D представляет жирорастворимый стероидный гормон, который поступает в организм человека из двух основных источников: продукты питания и воздействие ультрафиолетовых лучей в диапазоне волны 290-315 нм. Витамин D₃ является продуктом подкожного УФ-облучения 7-дегидрохолестерола, находящегося в мальпигиевом слое эпидермиса. Дальнейшая активация витамина D происходит в несколько стадий гидроксирования. Во-первых, в печени, где 25-гидроксилаза гидроксилирует витамин D с образованием кальцидиола (25(OH)D) – метаболита, используемого в клинических условиях для определения статуса витамина D у человека, поскольку он имеет относительно длительный период полураспада в кровотоке (до 30 суток). Затем 25(OH)D гидроксилируется 1 α -гидроксилазой с образованием кальцитриола (1,25(OH)₂D₃), который при участии витамин D-связывающего белка оказывает биологическое влияние на рецепторы витамина D (VDR), расположенные в ядрах различных клеток, в том числе клеток иммунной системы.

Влияние витамина D на течение COVID-19. Ключевой момент в поддержании врожденного иммунитета отводится трансмембранным белкам – Toll-подобным рецепторам (TLR), их присутствие на поверхности моноцитов, макрофагов, дендритных и эпителиальных клеток приводит к распознаванию молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (PAMP) (например, вирусные нуклеиновые кислоты, бактериальные липополисахариды). Ключевая роль в активации пироптоза отводится NOD-подобным рецепторам (NLRP3). В ответ на поступающий сигнал (PAMP) активируются NOD-подобные рецепторы, что приводит к образованию из сенсора – рецептора распознавания образов (NLR), адаптера – апоптоз-ассоциированного спектроподобного белка (ASC) и эффектора – прокаспазы – трехкомпонентного цитозольного супрамолекулярного белкового комплекса, известного как инфламасома NLRP3. После завершения сборки инфламасомы прокаспаза-1



расщепляется и активируется с образованием полимера каспазы-1. Установлено, что в развитии пироптоза ключевую роль играют гасдермины (GSDMD) – семейство белков, обладающих способностью образовывать поры в липидном слое клеточной мембраны. Каспаза-1 расщепляет промежуточный домен GSDMD до фрагмента GSDMD-NT, который встраивается в мембрану клетки, образуя поры, что приводит к выбросу воспалительных цитокинов с последующим их диффундированием в интактные клетки. Именно активация инфламмосомы NLRP3 стимулирует выработку провоспалительных цитокинов с последующим развитием пироптоза, являющегося причиной развития цитокинового шторма при COVID-19.

Al-Daghri N. и соавторы при изучении полиморфизма нуклеотида (SNP) в гене VDR, пришли к выводу, что полиморфизм последовательностей ДНК тесно связан с повышенной активностью инфламмосомы и циркулирующими уровнями IL-1 β и IL-18 [3]. В работе Rao, Z. и соавт. при исследовании взаимодействия между VDR и инфламмосомой NLRP3, авторы пришли к выводу, что взаимодействующими элементами являются домен связывания лиганда VDR с аминоконцевым пириновым доменом NLRP3. В этом же исследовании продемонстрировано, что макрофаги с пониженной экспрессией VDR увеличивали секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18) [4].

Одним из механизмов сборки инфламмосомы NLRP3 в ответ на PAMP, является генерация митохондриальных активных форм кислорода (мТАФК). В исследовании Cao R. и соавторов, выявлено, что VDR также может повышать уровни митохондриального мембранного белка, который напрямую предотвращает выработку мТАФК и, как следствие, снижает активность инфламмосомы NLRP3 [5].

Многочисленные исследования подтверждают, что витамин D подавляет пролиферацию лимфоцитов, выработку антител и синтез провоспалительных цитокинов посредством влияния на компоненты врожденного и адаптивного иммунитета.

В настоящее время известно, что витамин D обладает антимикробной активностью не только в отношении туберкулеза, но и широкого спектра острых респираторных патогенов, в том числе COVID-19. Так, в метаанализе включающем ретро- и проспективные когортные и рандомизированные исследования (29 исследований) указано, что дополнительный прием витамина D при терапии COVID-19 влияет как на тяжесть течения COVID-19 (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,20-0,72), так и на повышенную смертность (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,17–0,70) [6].

В другом метаанализе (39 КИ), при изучении связи между уровнем 25(OH) D и риском развития COVID-19, авторы пришли к заключению, что дефицит или недостаточность витамина D ассоциировались с повышенным риском инфицирования SARS-CoV-2 (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,00-2,05), кроме того, у лиц с положи-



тельным результатом теста на COVID-19 уровень витамина D был ниже, чем у лиц с отрицательным результатом (ОШ = -0,37, 95% ДИ -0,52 – -0,21) [7].

Выводы. Характерной чертой тяжелого течения COVID-19 у лиц с дефицитными состояниями по витамину D является неконтролируемая воспалительная реакция организма, опосредованная активацией инфламмосомы NLRP3 через TLR. При образовании инфламмосомы NLRP3 высвобождаемая каспаза-1 активирует провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-18. Эти цитокины продолжают воспалительный сигнальный каскад, приводящий к усугублению течения COVID-19. Участие витамина D в поддержании иммунной системы определяется его способностью влиять на активность инфламмосомы NLRP3. Таким образом, нормализация и поддержание сывороточной концентрации витамина D в пределах оптимальных значений (30-100 нг) может служить неотъемлемой мерой профилактики COVID-19 с целью снижения вероятности развития «цитокинового шторма» и как следствие, снижению уровня смертности.

Список литературы:

1. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. [и др.] Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 3(187). С. 5-82. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82
2. Крюков Е.В., Лесняк О.М., Аганов Д.С. [и др.] Обеспеченность витамином D и ее связь с показателями физического развития и состоянием костной ткани у курсантов военного высшего учебного заведения // Вестник Российской академии медицинских наук. 2024. Т. 79, № 3. С. 271-280. DOI 10.15690/vramn14857
3. Al-Daghri N. M., Guerini F.R., Al-Attas O.S. [et al.] Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammasome activity // PloS one. 2014. Vol. 9. № 7. P. e102141
4. Cao R., Ma Y., Li S., Shen D. [et al.] 1,25(OH)2D3 alleviates DSS-induced ulcerative colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome activation // Journal of Leucocyte Biology. 2020. Vol. 108, № 1. P. 283-295.
5. D'Ecclesiis O. [et al.] Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2022. Vol. 17. № 7.
6. Liu N. [et al.] Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis // International Journal of Infectious Diseases. 2021. Vol. 104. P. 58-64.
7. Rao Z., Chen X., Wu J., Xiao M. [et al.] Vitamin D receptor inhibits NLRP3 activation by impeding its BRCC3-mediated deubiquitination // Frontiers in immunology. 2019. Vol. 10. 2783 p.



ТЕРАПИЯ ОМИКРОН-SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Миклуш П.И., Жданов К.В., Бельских А.Н., Шведов А.К.,
Кичеров К.Д., Дамбаев И.С.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. С января 2022 г. доминирующим на территории России является геновариант Омикрон SARS-CoV-2. В отличие от предыдущих вариантов является менее патогенным для человека. Вместе с тем, до появления Омикрона COVID-19 у значительного числа больных с терминальной стадией ХБП, получающих лечение гемодиализом отличался тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом (летальным исходом).

При лечении диализных пациентов имеются особенности, связанные с ограничениями по применению некоторых препаратов, высоким риском присоединения бактериальной флоры, а использование глюкокортикостероидов на фоне COVID-19 негативно влияет на углеводный обмен и способствует усилению артериальной гипертензии, распространенной в этой когорте.

Цель исследования. Провести анализ терапии Омикрон-SARS-CoV-2-инфекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек в зависимости от клинической формы инфекционного заболевания.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование. Период с января 2022 г. по февраль 2024 г. Группы исследования пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на диализе: перенесшие COVID-19 в форме острой респираторной вирусной инфекции ($n=12$) и пациенты, у которых выявлено вирусное поражение легких ($n=21$).

Установлено, что манифестная форма COVID-19 у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек в период циркуляции геноварианта Омикрон SARS-CoV-2 часто протекала с поражением легких.

Антибактериальные препараты у диализных пациентов применяли почти в половине случаев (48,5% пациентов). Отмечено, что при развитии вирусного поражения легких антибиотики использовали значительно чаще, чем при форме острой респираторной инфекции (без поражения легких) – 57,1% против 33,3%. Только у пациентов с вирусным поражением легких использовали глюкокортикостероиды и моноклональные антитела-ингибиторы ИЛ-6 и его рецепторов, повышенные дозы (промежуточные) антикоагулянтов в рамках лечения COVID-19.

В связи с уязвимостью диализной когорты к COVID-19, склонностью к тяжелому течению и высоким риском присоединения бактериальной флоры,



рекомендуем для пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек активно использовать профилактические мероприятия, а при заболевании COVID-19 в наиболее ранние сроки назначать противовирусную терапию с целью минимизации риска развития вирусного поражения легких.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, терминальная стадия хронической болезни почек, диализ, омикрон, терапия.

Введение. Заболевание COVID-19 у значительного числа больных с терминальной стадией ХБП, получающих лечение гемодиализом (ГД), отличалось тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом (летальным исходом) [5].

Вирусное поражение легких (ВПЛ) при COVID-19 можно рассматривать как одно из проявлений генерализованной формы заболевания [4]. При гематогенной диссеминации вируса SARS-CoV-2 развивается поражение паренхиматозных органов, что способствует более тяжелому течению инфекционного процесса.

С января 2022 г. доминирующим на территории России является геновариант Омикрон SARS-CoV-2, который является менее патогенным для человека, в отличие от предыдущих геновариантов [1]. Guidotti R. и др. выявили, что летальность диализных пациентов во время доминирования омикрон-варианта SARS-CoV-2 значительно снизилась в сравнении с предыдущими волнами заболевания [5].

В аннотациях к некоторым противовирусным препаратам, которые используют при COVID-19, имеются противопоказания к применению у пациентов с терминальной стадией ХБП. Вместе с тем, в рекомендации по лечению COVID-19 у диализных пациентов эти препараты включены [2]. Так, Yang E. и др. в своем исследовании отметили, что при применении ремдесивира у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², отсутствовали нефротоксичность и гепатотоксичность [6].

Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек находятся в группе высокого риска присоединения бактериальной инфекции [2]. В связи с этим, предполагается частое использование антибактериальных препаратов.

При нарастании провоспалительных факторов при COVID-19 часто применяют глюкокортикостероиды (ГКС). У диализных пациентов применение ГКС часто приводит к гипергликемии, усилению артериальной гипертензии, гиперволемии [2].

В связи со склонностью к тяжелому течению COVID-19 у диализных пациентов, особенностями применения некоторых лекарственных средств, мы приняли решение оценить терапию актуальной в настоящее время Омикрон-SARS-CoV-2 инфекции в условиях стационара.

Цель исследования. Провести анализ терапии Омикрон-SARS-CoV-2-инфекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек в зависимости от клинической формы инфекционного заболевания.



Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована медицинская документация пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе (тХБП), заболевших инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (33 истории болезни) в период с января 2022 г. по февраль 2024 г. Период выбран в соответствии с данными о доминировании Омикрон-варианта SARS-CoV-2 в указанный промежуток времени [1].

После анализа историй болезни пациенты были распределены по двум исследуемым группам: группа сравнения (группа 1) – пациенты, которые перенесли COVID-19 в респираторной форме (острая респираторная вирусная инфекция (без поражения легких) – ОРВИ), $n=12$; группа изучения (группа 2) – пациенты, у которых выявлено вирусное поражение легких (ВПЛ), $n=21$.

Основным критерием распределения по группам были результаты лучевых методов диагностики (компьютерная томография (КТ) и рентгенография (РГ) органов грудной полости (ОГП)).

При формировании базы данных учитывали: возраст, пол, день болезни при госпитализации (д.б.), койко-дни, тяжесть течения COVID-19, исход госпитализации (перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), смерть), инструментальные методы исследования (КТ и/или РГ ОГП), лечение в стационаре.

Статистический анализ данных выполняли с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Описательная статистика количественных показателей представлена медианой и верхними границами 1 и 3 квартилей. Различия между группами определяли при помощи критерия Манна-Уитни. Описательная статистика качественных показателей представлена количеством (n) и процентным соотношением от общего для групп. Для выявления различий между группами в этом случае применяли точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона, ограничение применения – значение хотя бы одной из сопоставляемых долей равной нулю. При проверке гипотез критический уровень значимости принимали менее 0,05.

Результаты и обсуждение. Исследуемые группы пациентов статистически значимо не отличались по половой принадлежности, возрасту, дню болезни на момент госпитализации. Исходные характеристики групп пациентов с тХБП, госпитализированных по поводу COVID-19, представлены в таблице 1.

В группе ОРВИ у пациентов COVID-19 протекал только в легкой и среднетяжелой форме. В группе ВПЛ в большинстве случаев отмечено среднетяжелое течение (81%), а в 19% – тяжелое и крайне тяжелое. Ухудшение было в 2-х случаях (перевод из инфекционного отделения в отделение реанимации и интенсивной терапии), 1 летальный исход. Пациенты с ВПЛ достоверно дольше находились на стационарном лечении в сравнении с группой ОРВИ ($p<0,001$).

В таблице 2 представлены сведения о лечебных мероприятиях в стационаре.



Таблица 1.

Исходные характеристики групп пациентов с тХБП,
госпитализированных по поводу COVID-19

Характеристики пациентов	Все пациенты (n=33)	Группа 1 – ОРВИ (n=12)	Группа 2 – ВПЛ (n=21)	Значение p
Мужской пол, n (%)	24 (72,7%)	8 (66,7%)	16 (76,2%)	0,555
Возраст, Me (LQ; UQ), лет	59 (44; 66)	54 (42,5; 65,5)	61 (44; 66)	0,822
Д.б. на момент госпитализации, Me (LQ; UQ), дней	4 (3; 5)	4,5 (3,5; 5)	3 (2; 5)	0,400
Степень тяжести	легкая, n (%)	6 (50,0%)	0 (0,0%)	
	средняя, n (%)	23 (69,7%)	6 (50,0%)	0,063
	тяжелая, крайне тяжелая, n (%)	4 (12,1%)	0 (0,0%)	4 (19,0%)
Значение КТ/РГ (0,1,2,3,4), Me (LQ; UQ)	1 (0; 2)	0 (0; 0)	2 (1; 3)	<0,001
Койко-дни в стационаре, Me (LQ; UQ), дней	12 (9; 15)	9 (7,5; 10)	14 (12; 19)	<0,001
Исход ухудшение (перевод в ОРИТ), n (%)	2 (6,1%)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	
Летальный исход, n (%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	

Таблица 2.

Терапия в стационаре

Характеристики пациентов	Все пациенты (n=33)	Группа 1 – ОРВИ (n=12)	Группа 2 – ВПЛ (n=21)	Значение p
Диета 9, n (%)	5 (16,1%)	2 (18,2%)	3 (15,0%)	0,818
Диета 10, n (%)	21 (67,7%)	6 (54,5%)	15 (75,0%)	0,244
Применение а/б в первые 3 дня госпит., n (%)	12 (36,4%)	3 (25,0%)	9 (42,9%)	0,305
Применение а/б за всю госпитализацию, n (%)	16 (48,5%)	4 (33,3%)	12 (57,1%)	0,188
День первичного назначения а/б (день стац.лечения), Me (LQ; UQ), день	2 (1; 3,5)	2 (1; 5,5)	2 (1; 3,5)	0,952
Применение а/б по поводу присоединения бак.флоры в нижн.дыхат.путях, сепсис, n (%)	12 (36,4%)	2 (16,7%)	10 (47,6%)	0,075



НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12-13 декабря 2024

Цефтриаксон, n (%)	8 (24,2%)	0 (0,0%)	8 (38,1%)	
Левифлоксацин, n (%)	2 (6,1%)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	
Моксифлоксацин, n (%)	3 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (9,5%)	0,909
Амоксиклав, n (%)	3 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (9,5%)	0,909
Меропенем, n (%)	3 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (9,5%)	0,909
Ванкомицин, n (%)	3 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (9,5%)	0,909
Метронидазол, n (%)	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	0,679
Применение противовирусных препаратов в первые 3 дня госпит., n (%)	16 (48,5%)	8 (66,7%)	8 (38,1%)	0,114
Фавипиравир, n (%)	1 (3,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
Ремдесивир, n (%)	12 (36,4%)	6 (50,0%)	6 (28,6%)	0,218
Регданвимаб, n (%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	
Бамланивимаб+этесевимаб 700+1400 мг, n (%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	
Молнупиравир, n (%)	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	0,679
Флуконазол, n (%)	2 (6,1%)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	
Применение ГКС+МКА, n (%)	15 (45,5%)	1 (8,3%)	14 (66,7%)	0,001
ГКС, n (%)	15 (45,5%)	1 (8,3%)	14 (66,7%)	0,001
Дексаметазон, n (%)	14 (42,4%)	0 (0,0%)	14 (66,7%)	
Метилпреднизолон, n (%)	1 (3,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	
МКА, n (%)	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	
Антикоагулянты, n (%)	29 (87,9%)	9 (75,0%)	20 (95,2%)	0,087
Эноксапарин, n (%)	19 (57,6%)	4 (33,3%)	15 (71,4%)	0,033
Гепарин, n (%)	4 (12,1%)	1 (8,3%)	3 (14,3%)	0,614
Апиксабан в первые 3 дня госпит., n (%)	4 (12,1%)	3 (25,0%)	1 (4,8%)	0,087
Апиксабан/ривароксабан за госпит., n (%)	10 (30,3%)	4 (33,3%)	6 (28,6%)	0,192
Профилактическая доза антикоагулянтов, n (%)	23 (69,7%)	7 (58,3%)	16 (76,2%)	0,283
Промежуточная доза антикоагулянтов, n (%)	4 (12,1%)	0 (0,0%)	4 (19,0%)	
Омепразол, n (%)	29 (87,9%)	9 (75,0%)	20 (95,2%)	0,087
Муколитические средства, n (%)	14 (42,4%)	5 (41,7%)	9 (42,9%)	0,947



В группе ВПЛ чаще использовали диету № 10 по Певзнеру, что связано с большей встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе. Антибактериальные препараты в первые 3 дня стационарного лечения чаще применяли в группе ВПЛ (42,9% против 25%). При анализе за всю госпитализацию эта тенденция сохранялась также в пользу группы с вирусным поражением легких (57,1% против 33,3%). Наиболее часто применяемый антибактериальный препарат – цефтриаксон (38,1% из всех пациентов), в единичных случаях - амоксициллин, меропенем, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, амикацин, полимиксин, тигециклин, ванкомицин, метронидазол, нифуроксазид. Основной причиной более частого применения антибиотиков в группе ВПЛ было присоединение бактериальной инфекции на фоне течения COVID-19 с развитием бронхита, пневмонии, сепсиса, что сопровождалось выраженным повышением С-реактивного белка и прокальцитонина. В группе ОРВИ антибактериальную терапию применяли у 4х пациентов по поводу присоединения бактериальной флоры в нижних дыхательных путях (бронхит, бронхолит – n=2), хирургического заболевания малого таза (n=1) и обострения хронического пиелонефрита (n=1). При оценке применения антибиотиков по поводу причин, патогенетически связанных с COVID-19 (присоединение бактериальной флоры в нижних дыхательных путях, сепсис), выявлено более частое применение антибактериальных препаратов в группе ВПЛ в сравнении с ОРВИ (47,6% против 16,7%, p=0,075).

Противовирусные препараты в первые 3 суток с момента госпитализации реже использовали в группе ВПЛ (38,1% против 66,7%, p=0,114), что могло предопределить диссеминацию SARS-CoV-2 в легкие. Ремдесивир чаще применяли в группе ОРВИ (50% против 28,6%). Стоит отметить, что ремдесивир применяли только в дни диализа. Регданвимаб и бамланвимаб+этесевимаб использовали только в группе ВПЛ. Единичное применение молнупиравира было в обеих группах. Фавипиравир применяли одному пациенту из группы ОРВИ.

Иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды и моноклональные антитела – ингибиторы ИЛ-6 и его рецепторов - МКА) достоверно чаще применяли в группе ВПЛ (66,7% против 8,3%, p=0,001). Так, в исследовании Жданова К.В и др. показано, что МКА вызывали феномен десатурации, что проявлялось ухудшением общего состояния [3]. Применение этих препаратов могло способствовать более тяжелому течению COVID-19 в группе ВПЛ. При этом в группе ОРВИ ГКС (метилпреднизолон) применяли только у одного пациента по поводу ANCA-ассоциированного системного васкулита. Применение иммуносупрессантов при COVID-19 обосновано только при наличии признаков системного воспаления [2]. Вместе с тем, ГКС могут способствовать диссеминации возбудителя за счет иммуносупрессивного действия.

Антикоагулянты чаще применяли в группе ВПЛ (p=0,087). Мы анализировали только ежедневное применение антикоагулянтов, применение гепарина во время сеанса гемодиализа не учитывали. Эноксапарин в группе ВПЛ исполь-



зовали достоверно чаще (71,4% против 33,3%, $p=0,033$). Выбор в этой группе препаратов парентерального применения связан с большей биодоступностью в соответствии с рекомендациями по лечению COVID-19 [2]. В первые 3 дня госпитализации чаще применяли пероральные антикоагулянты в группе ОРВИ (25% против 4,8%, $p=0,087$). За всю госпитализацию апиксабан и ривароксабан назначали примерно с одинаковой частотой в обеих группах исследования, поскольку пациентам из группы ВПЛ в период ранней реконвалесценции заменяли парентеральные формы антикоагулянтов на пероральные. Только в группе ВПЛ применяли промежуточные дозы антикоагулянтов (при ОРВИ – только профилактические), что объясняется более тяжелым течением заболевания и наличием проявлений COVID-ассоциированной коагулопатии [2].

В группе ВПЛ чаще использовали омепразол (95,2% против 75%, $p=0,087$) с целью гастропротекции, ввиду большего количества применяемых лекарств, влияющих на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе ГКС и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Помимо этого, в группе ВПЛ чаще отмечали наличие лихорадки, которая требовала применение НПВС.

Только в группе ВПЛ выполняли гемосорбцию липополисахаридов ($n=1$) в связи с тяжелым течением COVID-19, сепсисом.

Статистически значимых различий между группами в применении антиагрегантов, препаратов инсулина, антигипертензивных препаратов и гиполипидемических средств не выявлено.

Выводы. Вирусное поражение легких при COVID-19 – вариант генерализованной формы новой коронавирусной инфекции, что предполагает диссеминацию возбудителя по организму (в отличие от формы острой респираторной инфекции). У пациентов с ВПЛ при сравнении с группой ОРВИ характерно более тяжелое течение, длительный период госпитализации, что в свою очередь повышает риск присоединения внутригоспитальной флоры. При этом сами по себе диализные пациенты находятся в группе высокого риска присоединения бактериальных инфекции [2].

Манифестная форма COVID-19 у пациентов с тХБП в период циркуляции геноварианта омикрон SARS-CoV-2 часто протекает с поражением легких. В связи с этим, COVID-19 до сих пор является проблемой для диализной когорты.

Мы определили, что противовирусную терапию в ранние сроки (первые 3 дня госпитализации) в 1,8 раза реже применяли в группе ВПЛ, что могло способствовать диссеминации SARS-CoV-2. При развитии вирусного поражения легких увеличивается длительность нахождения пациентов с тХБП в стационаре, возникает необходимость применения иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды и ингибиторы ИЛ-6 и его рецепторов). Рекомендуем назначать противовирусную терапию всем пациентам с тХБП, том числе с легким течением, с целью предотвращения гематогенной диссеминации SARS-CoV-2



и развития вирусного поражения легких. Для более эффективной санации от SARS-CoV-2 и профилактики развития ВПЛ рекомендуем рассмотреть вопрос о назначении комбинации ремдесивира и молнупиравира [2].

Ввиду развития интерстициальных изменений в легких у пациентов с тХБП возникает высокая вероятность присоединения внутригоспитальной полирезистентной бактериальной флоры в легких [2]. В связи с этим, следует с осторожностью подходить к применению глюкокортикостероидов, особенно при форме респираторной инфекции, поскольку ГКС могут способствовать увеличению длительности вирусывыделения и присоединения бактериальных агентов за счет иммуносупрессии. В своем исследовании мы наблюдали значительно более частое применение антибактериальных средств по поводу бактериальных бронхитов и пневмоний именно в группе с вирусным поражением легких. Соответственно, диссеминация SARS-CoV-2 у пациентов с тХБП не только проявляется в более тяжелом течении, но и предполагает присоединение бактериальной инфекции, требующей назначения антибактериальных препаратов.

В исследовании мы показали, что в группе ВПЛ антикоагулянты применяли значительно чаще, а промежуточные дозы использовали только в этой группе.

Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек при Омикрон-варианте SARS-CoV-2 часто переносят COVID-19 в форме генерализованной инфекции (вирусное поражение легких), что несет за собой значительно более частое применение антибактериальных препаратов, иммуносупрессивной терапии (ГКС и МКА), а также увеличение дозы антикоагулянтов, что опасно возрастающим риском кровотечений. Считаем, что для диализных пациентов следует активно использовать профилактические мероприятия, а при заболевании COVID-19 в наиболее ранние сроки назначать противовирусную терапию с целью минимизации риска развития вирусного поражения легких.

Список литературы:

- 1 Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. [и др.] COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022. Т. 99, №4. С. 381-396. DOI: 10.36233/0372-9311-295
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-18 (26.10.2023). М.: МЗ РФ, 2023. 250 с.
3. Жданов К.В., Козлов К.В., Миклуш П.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. Т. 100, № 4-5. – С. 185-192. – DOI 10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-185-192.



4. Львов Н.И. ОРВИ И НКВИ: от общих понятий к определению нозологических и клинических форм заболеваний // Дни вирусологии 2024: Сборник тезисов V Международного форума, Санкт-Петербург, 30 сентября-01 октября 2024 года. СПб: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. С. 67-68. URL: https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2024/virus24/tezis.
5. Guidotti R., Pruijm M., Ambühl P. M. COVID-19 Pandemic in Dialysis Patients: The Swiss Experience // Front Public Health. 2022. Vol. 10, № 795701. P. 1-10. DOI: 10.3389/fpubh.2022.795701.
6. Yang E., Choi H.Z., Kim S., Oh D.H. [et al.] Propensity score matched analysis for the safety and effectiveness of remdesivir in COVID-19 patients with renal impairment // BMC Infect Dis. 2024. Vol. 24, № 1. P 1-9. DOI: 10.1186/s12879-023-08859-9.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И БЛИЖАЙШИХ ИСХОДОВ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НЕДОНОШЕННЫХ И ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Миронова В.А.¹, Зизюкина К.С.¹, Саркисян Е.А.^{1,2}, Черкасова С.В.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9
им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»,

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница
им. Н.Ф. Филатова ДЗМ»,

Москва

Резюме. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) является наиболее распространенной негенетической причиной потери слуха и неврологических расстройств у детей. Проявления у детей с клинической формой ВЦМВИ чрезвычайно разнообразны, что связано с широкой тропностью вируса к клеткам разных органов.

Цель исследования. Сравнение клинических проявлений и ближайших исходов ВЦМВИ среди недоношенных и доношенных новорожденных с клинической формой ВЦМВИ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 50 детей с клинической формой ВЦМВИ. I – недоношенные (n=29, 58%),



II – доношенные ($n=21$, 42%). Средняя масса тела при рождении в I группе составила 1420 гр, во II – 3200 гр. Средняя длина тела при рождении в I группе была 42,5 см, во II – 51 см.

Результаты. В обеих группах преобладает патологическое течение беременности. Нарушение слуха в неонатальном периоде было зарегистрировано в I группе у 1 (3%) пациента, во II группе у 2 (9,5%). В неонатальном периоде, были получены следующие данные: сочетанное поражение нескольких систем органов встречалось в I группе у 24 (83%) пациентов, во II группе у 7 (33%). Поражение органов зрения имели в I группе 9 (31%) детей, в II – 3 (14%). В возрасте 6 месяцев неврологические нарушения превалировали в группе недоношенных детей: 7 (58%) детей имели поражения ЦНС (в том числе 1 (8,3%) эпилепсия, детский церебральный паралич), 2 (17%) пролиферативная ретинопатия, 1 (8%) атрофия зрительного нерва, 1 (8%) цирроз печени, 1 (8%) паралитическое косоглазие, 4 (33%) без особенностей. В группе доношенных соответственно 4 (31%) пациента имели поражения ЦНС, 1 (7%) дефект межпредсердной перегородки, 2 (15%) гиперметропия, 1 (8%) астигматизм, 7 (54%) без особенностей. Летальность в I группе – 4 (16) %, во II – 1 (6%).

Выводы. Течение и последующие осложнения более выражены у недоношенных новорожденных, что связано с течением патологии неонатального периода.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, новорожденные, недоношенные, доношенные, TORCH-инфекция.

Введение. «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – инфекционное заболевание, вызываемое цитомегаловирусом, для которого характерна клиническая картина затрагивающая множество систем органов, развившееся в результате первичного заражения беременной, которое стало причиной антенатального заражения плода, либо реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или заражении серопозитивной беременной другим штаммом цитомегаловируса (по МКБ-10 P35.1)[1].

История данного заболевания можно считать с 1881 года, когда немецкий патологоанатом Ribbert H. описал большие клетки в срезах почки мертворожденного с лучевой болезнью, а также в срезах слюнных желез детей, однако он не мог их интерпретировать В 1954 году Enders et al. получили Нобелевскую премию за выделение вируса полиомиелита в культуре эмбриональных клеток человека. В 1957 году Wellery младенца с подозрением на врожденный токсоплазмоз выделил вирус, позже идентифицированный как цитомегаловирус [2].

По данным ВОЗ, в последние годы частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,3% до 3,0% в разных странах, а количество летальных исходов достигло 19,9 на 1000 зарегистрированных случаев ЦМВИ



[3]. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ) является наиболее распространенной негенетической причиной потери слуха и неврологических расстройств у детей [4]. Ее общая распространенность составляет около 0,5% в Европе, однако точную частоту невозможно определить из-за отсутствия всеобщего скрининга [5]. Проявления у детей с клинической формой ВЦМВИ чрезвычайно разнообразны, что связано с широкой тропностью вируса к клеткам разных органов. Исходами перенесенной ВЦМВИ являются в первую очередь нейросенсорная тугоухость, также дискуссионными остаются вопросы задержки умственного и моторного развития [6].

В научной литературе достаточно информации о клинических проявлениях при вовлечении в различных органах и систем, но мало информации о характеристиках этих поражений у детей разного гестационного возраста, в частности, у недоношенных и доношенных новорожденных.

Цель исследования. Сравнение клинических проявлений по системам органов и ближайших исходов ВЦМВИ среди недоношенных и доношенных новорожденных с клинической формой подтвержденной ВЦМВИ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована медицинская документация 50 детей с подтвержденным диагнозом ВЦМВИ на базе отделений второго этапа выхаживания ДГКБ им. Сперанского и ДГКБ им. Филатова в период с 2018 по 2023 год. Выборка детей разделена на 2 группы: I – недоношенные (n=29, 58%), II – доношенные (n=21, 42%). Течение ВЦМВИ в неонатальном периоде оценено у всех детей I и II групп, исходы в постконцептуальном (скорректированном для группы I) возрасте 6 мес. оценены у 25 (52%) детей (I: n=12; II: n=13).

Статистический анализ проводился в программе MS Excel 2016. Качественные переменные представлены в виде частоты процентов, непрерывные количественные – в виде медианы.

Средний гестационный возраст в группе недоношенных новорожденных был 31 неделя гестации (в т.ч. 18 (62%) – 22-31,6 недель, 3 (10%) – 32-33,6 недель, 8 (28%) – 34-36,6 недель), в группе доношенных – 38 недель гестации. Средняя масса тела при рождении в I группе составила 1420 гр, во II – 3200 гр. Средняя длина тела при рождении в I группе была 42,5 см, во II – 51 см.

Результаты. При оценке течения беременности были получены следующие данные: в I группе у 15 (51%) беременных наблюдалось патологическое течение (в т.ч. 8 (53%) – угроза прерывания, 3 (20%) – ОРВИ в 3 триместре, 3 (20%) – задержка роста плода, 2 (13%) – фето-плацентарная недостаточность, 2 (13%) – истмико-цервикальная недостаточность, 2 (13%) – маловодие, 2 (13%) – ОРВИ во втором триместре), во II группе – 12 (56%) патологическое течение (в т.ч. 4 (33%) – угроза прерывания, 4 (33%) – ОРВИ в 1 триместре, 3 (25%) – ОРВИ в 3 триместре, 3 (25%) – истмико-цервикальная недостаточность, 2 (17%) – ОРВИ во 2 триместре, 2 (17%) – фето-плацентарная недостаточность, 2 (17%) – задержка роста плода, 1 (8%) – многоводие).



Что касается непосредственно течения ВЦМВИ в неонатальном периоде, были получены следующие данные: сочетанное поражение нескольких систем органов встречалось в I группе у 24 (83%) пациентов, во II группе у 7 (33%).

Патологию ЦНС в группе недоношенных имели 17 (59%) детей (в т.ч. 16 (94,1%) гипоксически-ишемическое поражение (ГИП), 8 (47,1%) внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), 5 (29,4%) кистозные трансформации, 4 (23,5%) перивентрикулярная лейкомаляция, 2 (11,8%) микроцефалия, 1 (5,9%) агенезия стенок полости прозрачной перегородки); в группе доношенных – 11 (52%) детей (в т.ч. 7 (63,6%) ГИП, 3 (27,3%) ВЖК, 1 (9,1%) паренхиматозные кровоизлияния, 4 (36,4%) кистозные трансформации, 1 (9,1%) микроцефалия, 1 (9,1%) гидроцефалия).

Нарушение слуха в неонатальном периоде было зарегистрировано в I группе у 1 (3%) пациента, во II группе у 2 (9,5%). Поражение органов зрения имели в I группе 9 (31%) детей, в II – 3 (14%).

Патология ЖКТ была диагностирована в I группе у 17 (58,6%) детей (в т.ч. 12 (57,1%) гастроэнтероколит /энтерит /энтероколит, 1 (4,8%) мальабсорбция, 1 (4,8%) холестаза, 1 (4,8%) желудочно-кишечное кровотечение, 1 (4,8%) гепатит, 1 (4,8%) цирроз печени); во II группе у 17 (81%) детей (в т.ч. 1 (5,9%) цирроз печени, 6 (35,3%) гепатит, 1 (5,9%) желудочно-кишечное кровотечение, 4 (23,5%) гастроэнтероколит / энтерит /энтероколит).

Патология мочеполовой системы (МПС) была выявлена в группе недоношенных у 7 (24%) детей (в т.ч. 2 (28,6%) гидроцеле, 2 (28,6%) поликистоз почек, 2 (28,6%) инфекция мочевых путей, 1 (14,3%) пиелоктазия, 1 (14,3%) острое повреждение почек (ОПП)); в группе доношенных у 6 (28,5%) детей (в т.ч. 2 (33,3%) синдром Гудпасчера, 1 (16,7%) врожденный мегауретер, 1 (16,7%) врожденный гидронефроз, 1 (16,7%) пиелоктазия, 1 (16,7%) ОПП).

В группах детей были выявлены следующие лабораторные отклонения: анемия отмечалась в I группе у 10 (34%) детей, во II у 7 (33%); тромбоцитопения встречалась в I группе у 4 (14%) пациентов, во II у 5 (23,8%); синдром цитолиза зарегистрирован в I группе у 5 (17%) детей, во II у 9 (42%); гипербилирубинемия встречалась в I группе у 5 (17%) пациентов, во II у 9 (42%).

В терапии доношенных состояние 10 детей (52%) требовало назначения ганцикловира, с последующим переходом на пероральный валганцикловир, 8 детям (42%) был введен нецитотект. В группе недоношенных у 10 детей (34%) применялся ганцикловир и валганцикловир, у 14 детей (48%) нецитотект.

Были получены данные, что кратность госпитализации в группе недоношенных составила 2 раза (max – 4), в группе доношенных также 2 (max – 7); средняя длительность госпитализации в I группе была 34,5 дня (max – 218), во II группе – 20 дней (max – 146).

Оценка ближайших исходов ВЦМВИ в возрасте 6 месяцев привела к следующим результатам: в группе недоношенных 7 (58%) детей имели поражения



ЦНС (в том числе 1 (8,3%) эпилепсия, детский церебральный паралич), 2 (17%) пролиферативная ретинопатия, 1 (8%) атрофия зрительного нерва, 1 (8%) цирроз печени, 1 (8%) паралитическое косоглазие, 4 (33%) без особенностей; в группе доношенных 4 (31%) пациента имели поражения ЦНС, 1 (7%) дефект межпредсердной перегородки, 2 (15%) гиперметропия, 1 (8%) астигматизм, 7 (54%) без особенностей. Необходимо отметить наличие летальных случаев: в I группе – 4 (16) %, во II – 1 (6%).

Обсуждение. В обеих группах преобладает патологическое течение беременности. Среди патологии беременности в I группе превалирует угроза прерывания, что характерно для недоношенной беременности. Во II группе ОРВИ в I триместре, угроза выкидыша. Перенесенные ОРВИ во время беременности, вероятно ассоциированы с ЦМВ. На основании преобладания недоношенных новорожденных, в том числе глубоко недоношенных, можно предположить, что ЦМВИ, перенесенная беременной женщиной, является фактором риска недоношенной беременности. В литературе существует множество исследований, подтверждающих цитопатическое действие ЦМВ на плаценту и плод [7,8].

Кратность госпитализаций сопоставима в обеих группах, при этом во II группе наблюдаются случаи, требующие более частой госпитализации. Тяжесть состояния в обеих группах требовало длительного нахождения в стационаре. Отмечалась потребность в более длительной госпитализации среди недоношенных новорожденных, что могло быть связано с течением сопутствующей патологии неонатального периода.

Полиорганное поражение было характерно для недоношенных новорожденных. Поражение ЦНС встречалось одинаково часто в обеих группах. В обеих группах преобладали гипоксически-ишемические поражения, внутрижелудочковые кровоизлияния, кистозная трансформация, среди недоношенных часто встречалась перивентрикулярная лейкомаляция. Учитывая частоту данных поражений в обеих группах, можно исключить связь с недоношенностью, что подтверждает патогномичность поражения ЦНС для течения ВЦМВИ. По данным литературы наиболее характерные поражения ЦНС при ЦМВИ: микроцефалия, кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилатация, субэпиндимальные псевдокисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, мозговая гипоплазия, дисплазия гипокампа, лентикюлостриарная васкулопатия [9].

Нарушение слуха в неонатальном периоде встречалось редко, поскольку для ЦМВИ характерно прогрессирование тугоухости в отсутствие лечения до 2 лет [10].

Частота поражения органа зрения в нашем исследовании (I – 31%; II – 14%) сопоставима с описываемой в литературе (5-30%) [11]. Нарушение зрения более характерно для недоношенных, что связано с развивающейся ретинопатией недоношенных, при этом обсуждается роль ухудшения течения ретинопатии на фоне ВЦМВИ [12].



В литературе недостаточное внимание уделяется поражению органов ЖКТ при ВЦМВИ, однако описываются случаи высокой вирусной нагрузки в кишечнике, что приводит к воспалительным поражениям ЖКТ [13]. В нашем исследовании в I группе часто встречались воспалительные заболевания ЖКТ. Во II чаще встречался гепатит, что обосновывает преобладание встречаемости синдрома цитолиза, гипербилирубинемия во II группе. Поражение мочеполовой системы при ВЦМВИ встречалось одинаково нечасто в обеих группах. Данные литературы подтверждают низкую частоту развития аномалий органов мочевыводящей и половой систем, не смотря на имеющуюся тропность вируса [14]. Частота анемии и тромбоцитопении сопоставима в обеих группах, при этом анемия встречалась чаще.

Терапия новорожденных с ВЦМВИ проводилась согласно клиническим рекомендациям РОН, РАСПМ, однако стоит отметить, что до 2023 года было рекомендовано лечение среднего и легкого течения Неоцитотектом, в связи с этим в нашем исследовании отмечается широкое его использование [1,15]. Также Неоцитотект рекомендуется при тяжелых формах в сочетании с противовирусными препаратами [15]. В отсутствие препаратов Неоцитотека, был использован Иммуноглобулин человеческий («Габриглобин»).

В обеих группах среди ближайших исходов, оцениваемых в возрасте 6 месяцев, наиболее часто встречались поражение ЦНС, при этом в первой группе встречались более тяжелые поражения в виде эпилепсии и ДЦП, что связано с перенесенными ВЖК и ПВЛ в неонатальном периоде.

При этом, как в I, так и во II группе значительная доля детей развивалась без патологии, что может быть связано с рационально назначенным лечением. В группе недоношенных новорожденных чаще встречались летальные случаи.

Выводы. Течение ВЦМВИ отличается у доношенных и недоношенных новорожденных. Недоношенным чаще свойственна полиорганная патология. Ранние проявления ВЦМВИ включают различной степени тяжести поражения ЦНС, ЖКТ, МПС и сенсорные нарушения. Патологию ЦНС (в т.ч. врожденные пороки развития (ВПР)) имеют более половины детей в каждой группе, но чаще поражения головного мозга встречались у недоношенных. Доношенные чаще имеют поражение ЖКТ (в основном гепатобилиарной системы), патологию МПС (в том числе ВПР). Сенсорные нарушения в неонатальном периоде встречаются нечасто. Лабораторные проявления при ВЦМВИ у доношенных и недоношенных тоже разные. Характерная для ЦМВИ тромбоцитопения чаще у регистрируется доношенных, а частота анемии сопоставима в обеих группах. Недоношенные чаще имеют неблагоприятные исходы ВЦМВИ, включая органическую патологию ЦНС, зрения и печени. Тяжесть течения ВЦМВИ у недоношенных новорожденных требовала введения Ганцикловира, однако его назначение может быть сопряжено с ухудшением состояния других систем органов ввиду их незрелости. Гестационный возраст играет ключевую роль в па-



тологии неонатальной периода. Врожденная цитомегаловирусная инфекция не исключение, нашей задачей становится решение особенностей патологических состояний у глубоко и поздних недоношенных новорожденных.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», 2023
2. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», 2019
3. Сейсебаева Р.Ж., Алмаганбетова А.Е., Касымбекова Ф.Н., Атайбекова Е.С., Абдрахманова Г.М. Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. Вестник КазНМУ. 2018. №1
4. Хижак Я.Р., Саркисян Е.А., Комарова А.А., Миронова В.А., Журавлева И.В., Саркисян М.А., Шумилов П.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы // Детские инфекции. 2024. № 23(2). С. 31-38. DOI:10.22627/2072-8107-2024-23-2-31-38
5. Craig Jm, Macauley Jc, Weller Th, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. Proc Soc Exp Biol Med. 1957. № 94(1). P. 4-12. DOI: 10.3181/00379727-94-22841.
6. Ghekiere S, Allegaert K, Cossey V, Van Ranst M, Cassiman C, Casteels I. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2012. № 49(5). P. 274-82. DOI: 10.3928/01913913-20120710-03.
7. Goderis. J, De Leenheer E., Smets K., Van Hoecke H., Keymeulen A., Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review // Pediatrics. 2014. № 134(5). P. 972-982. DOI: 10.1542/peds.2014-1173
8. Goelz R., Hamprecht K., Klingel K., Poets C. F. Intestinal manifestations of postnatal and congenital cytomegalovirus infection in term and preterm infants // Journal of Clinical Virology. 2016. № 83. P. 29–36. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.08.289
9. Josa M., García M.J., López E., Marieges T., Ramón M., Armendariz L., Moliner E. Retinopathy of Prematurity and Possible Relation Between Postnatal Cytomegalovirus Infection // Indian J Pediatr. 2022. № 89(10). P. 1028-1030. DOI: 10.1007/s12098-022-04165-5
10. Luck SE, Wieringa JW et al.; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. Pediatr Infect Dis J. 2017. № 36(12). P. 1205-1213. DOI: 10.1097/INF.0000000000001763.



11. Nicloux M., Peterman L., Parodi M., Magny J.F. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection // *Arch Pediatr*. 2020. № 27(3). P. 160-165. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.01.006
12. Njue A., Coyne C., Margulis A.V., Wang D., Marks M.A., Russell K., Das R., Sinha A. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms // *Viruses*. 2021. № 13. P. 20. DOI: 10.3390/v13010020
13. Pesch, M.H., Mowers, J., Huynh, A., Schleiss M.R. Intrauterine Fetal Demise, Spontaneous Abortion and Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review of the Incidence and Histopathologic Features // *Viruses*. 2024. № 16, 1552 p. DOI: 10.3390/v16101552
14. Rawlinson W.D. [et al.] Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the 39. 36 neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect*. 2017. Vol. 17, № 6. P. e177-e188.
15. Ríos-Barnés M., Fortuny C., Alarcón A., Noguera-Julian A. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021. Vol. 15. № 9(6). P. 1304. DOI: 10.3390/microorganisms9061304.

УДК: 576.8.097.31

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ, ОСНОВАННЫЕ НА МЕХАНИЗМАХ КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Москалев А.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Трансформации клеток зависят от состояния теломер. Однако онкогены любой природы изменяют механизмы пролиферацию клеток. Вирусные онкогены увеличивают концентрацию теломераз в инфицированных клетках и увеличивают количество клеточных циклов деления. Нарушения функционирования сигнальных белков и путей онкогенными вирусами способствуют трансформации клеток и онкогенезу. Белок RAS, протеинкиназа АКТ способствуют продукции циклинов D-типа и являются важнейшими факторами, которые контролируют клеточные циклы. Циклин-зависимая киназа контролирует правильность сборки митотического веретена. Считается,



что эти процессы нарушаются онкогенными вирусами. Изменения, вызванные онкогенными вирусами, способствуют трансформации клеток. Установлено, что трансформация вирусных генных продуктов тесно связана с их адгезионными процессами со специфическими клеточными белками.

Ключевые слова: *вирусы, ген, культура клеток, мутации, нуклеиновые кислоты, онкогенез, теломераза, трансформация.*

Введение. В настоящее время опухолеассоциированные процессы – основная причина летальности. В иммунопатогенезе опухолевых процессов, несмотря на то что многое стало известным, изучение клеточной трансформации является приоритетной задачей. На клеточную трансформацию влияют вирусы папилломы человека, гепатита С, Эпштейн-Барр, Т-лимфатропный вирус. Однако, в настоящее время стали понятны многие молекулярные механизмы, вызываемые онкогенными вирусами.

При подготовке обзора был проведен анализ 65 зарубежных публикаций, посвященных особенностям развития и течения опухолеассоциированных процессов, ассоциированных с онкогенными вирусами, но в списке литературы приведены наиболее актуальные.

Цель исследования. Обобщить изложенные в современной литературе данные об опухолеассоциированных процессах, вызванных вирусами.

Результаты и обсуждение. Рак – результат роста клеток с мутациями, модификациями генов и нуклеосом. Генетическим изменениям способствует эндогенное повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), мутагены окружающей среды и вирусы. Клетки, трансформируемые вирусом в культуре клеток (КК), индуцируют образование опухолей, но сами клетки не являются опухолевыми. Эти исследования в КК позволило установить онкогенный потенциал клеток [1]. Важное значение в нормальной пролиферации клеток имеют теломеры. ДНК теломер ассоциирована с белками, поддерживающими теломеры. Теломераза содержит обратную транскриптазу (TERT) и теломерную рибонуклеиновую кислоту (РНК), являющуюся шаблоном TERT. Большинство соматических клеток млекопитающих не синтезируют TERT, а концентрации теломеразы слишком низкие. Поэтому уменьшается размер теломер до 4 kbp, что останавливает клеточный цикл, вызывает старение и смерть. Фибробласты человека могут переживают до 50 клеточных делений в КК. Теломеразы мышей в 5-10 раз длиннее теломераз человека, т.е. фибробласты мышей могут размножаться в течение многих поколений, но это и увеличивает шансы на возникновение спонтанных мутаций, приводящих к увеличению секреции теломеразы. Клетки с такими мутациями способны размножаться бесконечно долго, т.е. становятся «бессмертными». Онкогены вирусов кодируют белки, увеличивающие концентрацию теломеразы в инфицированных клетках. Однако трансформируемые клетки не обязательно являются онкогенными [2].



Информация о сигнальных путях получена при изучении клеточных генов, трансдуцированных или активированных онкогенными вирусами. Ошибки в функционирования сигнальных путей приводят к трансформации клеток и онкогенезу. Белок RAS (от rats sarcoma virus) и протеинкиназа АКТ – важные компоненты сигнальных путей, которые управляют клеточным циклом (циклины D-типа) и активностью метаболических ферментов. Клеточный цикл типичен для многих клеток. Но продолжительность клеточного цикла в КК в фазах разрыва (G_1 и G_2) различна. У эмбриональных клеток животных нет фаз G_1 и G_2 , без увеличения массы они из фазы синтеза ДНК (S) переходят в митоз (M) и снова из M в S. Т.е. у них очень короткий клеточный цикл от 10 до 60 минут. На другом полюсе находятся клетки, которые прекратили рост и деление. Различия в продолжительности этой фазы покоя (G_0), объясняет большие различия в скоростях, с которыми размножаются клетки в многоклеточных организмах [3]. Установлен S-фазо-стимулирующий фактор (протеинкиназа) с субъединицей – циклином, циклин-зависимая киназа (cyclin-dependent kinase – CDK). Они контролируют клеточный цикл грибов *Saccharomyces cerevisiae*. Все эукариотические клетки содержат несколько циклинов и CDK, они контролируют клеточный цикл, повреждения, репликацию ДНК. Вероятно, что цикл CDK регулирует интегрирование многочисленных экзо- и эндо- клеточных сигналов в соответствующие ответы. Эти процессы защищают клетки от катастрофических событий цикла деления клеток, в который могут вмешаться онкогенные вирусы. Развитие опухолеассоциированных процессов связаны с комбинацией доминантных мутаций и усилением функций протоонкогенов [4].

Установлено, что 15-20% всех видов рака индуцируются вирусом Эпштейна-Барра (ЭБ), вирусами гепатитов (ВГ) В и С, вирусом герпеса человека (ВГЧ) тип 8, Т-клеточным лимфотропным вирусом человека тип 1, вирусами папилломы человека (ВПЧ) и полиомавирусом клеток Меркеля. Одни вирусы являются высоко канцерогенными агентами и вызывают новообразования почти у 100% инфицированных животных в течение нескольких дней. Другие, не-трансдуцирующие онкогенные ретровирусы – менее канцерогенны, опухоли у инфицированных животных развиваются редко и медленно. Заражение этими вирусами идет разными механизмами. Трансдуцированные вирусом клеточные гены являются V-онкогенами, а не трансформированные – с-онкогенами или протоонкогенами. Некоторые вирусы (аденовирусы, вирус обезьян SV40 и др.) не вызывают онкогенез у своих естественных хозяев, но вызывают опухоли у грызунов и трансформируют клетки млекопитающих в КК. Вирусы ЭБ, выделенные из клеток лимфомы Беркитта, изменяют рост и пролиферацию клеток с помощью механизмов, которые также используют и ретровирусы при трансформации. Геномы некоторых ДНК-вирусов также кодируют микро-РНК (миРНК), способствующие трансформации [5].



Вирусные ДНК интегрируются в клеточный геном и могут сохраняться автономно в эписомах. Вирусному репродуктивному циклу способствует фермент интегразы, активирующая транскрипцию клеточных онкогенов. Однако интеграция вирусных последовательностей ДНК не является обязательным условием распространения любого онкогенного ДНК-вируса. Интегрированная вирусная ДНК сохраняет кодирующие последовательности для онкогенных белков вирусов (Е6 и Е7). С низкой частотой интеграции связано то, что у большинства людей, инфицированных ВПЧ 16 или 18 типа, не развивается рак. Трансформация зависит от вирусных белков, необходимых для персистенции вирусных эписом, а также от тех белков, модулирующих рост и пролиферацию клеток [6]. Вирусные онкогены претерпевают дополнительные изменения, способствующие их трансформационному потенциалу. Ген аденовируса Е1В вместе с геном Е1А необходим для трансформации клеток грызунов в КК, но белки Е1В сами не индуцируют появление какого-либо трансформированного фенотипа, так как продукты гена Е1А индуцируют апоптоз, а белки Е1В подавляют этот ответ. Трансформирующая активность вирусных генных продуктов коррелирует со связыванием с специфическими клеточными белками. Так, аденовирусный белок Е1А, LT-белки вируса SV-40 обезьян, Е7-белки онкогенных ВПЧ взаимодействуют с супрессором опухоли ретинобластомы – RB. Но для трансформации необходим белок p53. Белок v-SRC обладает активностью протеинтирозинкиназы, что свидетельствует о том, что фосфорилирование в иммунопатогенезе онкогенеза является ведущим. Выявлено большое количество и других белков с подобной функцией. Так v-SRC опосредует белково-белковые взаимодействия. Фосфорилирование Y416 в домене киназы активирует фермент, а фосфорилирование Y527 в С-концевом сегменте ингибирует его активность. Важная роль в этих процессах принадлежит доменам SH2 и SH3. Трансдукция и гиперсекреция нормального белка SRC не приводят к клеточной трансформации, а конститутивная онкогенная активность v-src нуждается в утрате или мутационных изменениях кодона Y527. Белки семейства SRC являются важнейшими компонентами каскада сигнальной трансдукции [6].

Фосфорилирование рецептора, рекрутирование цитоплазматического адаптера и небольших G-белков активирует киназы, транскрипционные регуляторы, функционирующие в ядре. Трансдукция сигнала через каскад MAPK инициируется связыванием лиганда с внеклеточным доменом RPTK (рецепторной протеин тирозинкиназы), например, рецепторами эпидермального фактора роста или тромбоцитарным фактором роста. Это вызывает димеризацию рецепторов и аутофосфорилирование остатков тирозина в цитоплазматическом домене. Белки-адаптеры (SHC, GRB2) рекрутируются к мембране в результате связывания с фосфотирозин содержащими последовательностями вместе с RAS. Белки SOS стимулируют обмен GDP на GTP. GTP-связанная форма RAS связывается с членами семейства серин/треониновых (Ser/Thr) протеинкиназ



RAF. Затем RAF инициирует каскад MAPK. Этот путь содержит двойную специфичность MAP киназы (MAPKK1/2) и MAPK1/3. Молекулы MAPK1/3 модифицируют и активируют транскрипционные регуляторы. Для прекращения передачи сигналов, рецепторные тирозинкиназы интернализируются, ГТФазы-активирующие белки индуцируют гидролиз ГТФ, а белковые фосфатазы катализируют гидролиз фосфатных групп на сигнальных белках [4].

В сигнальной трансдукции участвуют и другие онкогены, являющиеся гомологами клеточных генов, кодирующих трансдукцию от внешних сигнальных молекул (*v-SIS*), их рецепторов (*v-ERBB*, *v-KIT*), ядерных белков (*v-FOS*, *v-MYC*). Вероятно, что любой белок может выполнять функции трансформирующего онкогена. Онкогенный потенциал таких трансдуцированных белков реализуется генетическими изменениями, способствующими конститутивной активности белка. Этот цикл контролируется активирующими гуаниновыми нуклеотидными обменными белками. Белки SOS, стимулируют высвобождение GDP после гидролиза GTP. Но *v-RAS* не могут эффективно гидролизовать GTP и, следовательно, обеспечивается возможность передачи сигнала на каскад киназы MAP. Такая конститутивная активность является результатом мутаций, приводящих к замещению специфических аминокислот, что способствует невосприимчивости белка к белку, активирующему GTP. Такие мутации имеют место при опухолеассоциированных процессах у человека как колоректальный рак и являются первыми дискретными генетическими изменениями в протоонкогене [3].

Геномы многих вирусов содержат кодирующие последовательности, связанные с клеточными генами, кодирующими молекулы сигнальной трансдукции. Эти сигнальные белки находятся между блоками генов, являющихся общими для вирусов всего семейства. К наиболее характерным генам вирусов семейства *Herpesviridae* относится ген *v-gpcr*, который экспрессируется во время ранней фазы литического цикла и необходим для размножения вируса и опухолевых процессов. Гуанин-нуклеотид-связывающий белок тесно связан с клеточными рецепторами семейства хемокинов СХС. Ген *v-gpcr* индуцирует трансформацию мышинных фибробластов, эндотелиальных клеток в ЖК и образование опухолей напоминающих саркому Капоши у трансгенных мышей. Активизации сигнальной трансдукции способствуют хемокиновые рецепторы, связывающие хемокины, экспрессируемые при воспалении. Особенностью является то, что *v-GPCR* активен даже при отсутствии лиганда и обеспечивает передачу сигналов другими путями для повышения выживаемости клеток (PI3K – фосфатидил-инозитол 3-киназа / АКТ – протеинкиназа B), для активации транскрипции клеточных генов (через AP-1 – активатор белка 1 и NF-Kb – ядерный фактор Kb). Также, важное значение имеют гены, кодирующие секретлируемые цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин 6 (IL-6) и васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Эти секретлируемые белки



(vIL-6) вызывают устойчивую пролиферацию латентно инфицированных клеток и ангиогенез, пролиферацию новых кровеносных сосудов, способствуют прогрессированию опухоли. Вирусный геном также кодирует белки, в том числе три вирусных IRF (регуляторные факторы интерферона), противостоящие врожденным и адаптивным иммунным реакциям и, следовательно, способствуют выживанию трансформированных клеток [5].

Выводы. Таким образом, вирусы могут быть причиной индукции опухолеассоциированных процессов. Это дало в течение последних десятилетий впечатляющий прогресс в понимании молекулярных механизмов трансформации и онкогенеза. Установлены многие реакции, сопровождающие сложные схемы, регулирующие пролиферацию клеток в ответ, как на внешние, так и на внутренние сигналы. Идентификация клеточных протоонкогенов, установление путей сигнальной трансдукции позволило понять, как работают кодируемые ими белки. Исходя из этого, мы можем описать механизмы, обеспечивающие мутационные изменения геномов, с которыми связана конститутивная активация сигнализации. Эти вирусные гены, а также их клеточные аналоги со специфическими мутационными изменениями в опухолях являются доминантными онкогенами. Опухлеассоциированные процессы могут также развиваться в результате потери функций генов-супрессоров опухолей. Среди огромного количества схем, контролирующих пролиферацию клеток, выделяют две основные. Вирусная трансформация является результатом конститутивной активации трансдукции сигналов или нарушения путей, отрицательно регулирующих развитие клеточного цикла. Вирусные белки, транскрипционные сигналы нарушают механизмы, обеспечивающие увеличение клеток в размерах, массе и их выживание, дублирование своей ДНК и деление клетки только при благоприятных внешних и внутренних условиях. Однако необходимо понимать, что трансформация в КК не обязательно сопровождается индукцией опухолеассоциированных процессов. Опухолевый генез зависит от приобретения клетками фенотипов «признаков рака». Однако наше понимание вирусного онкогенеза остается неполным. Для полноценного понимания сложнейших процессов онкогенеза необходима более глубокая оценка дополнительных параметров, которые связаны с реакцией хозяина на трансформируемые клетки. Расширение знаний о вирус-индуцированной трансформации клеток позволит разработать эффективные способы профилактики, например, за счет создания вакцин, а также применять генотерапию, что будет способствовать предотвращению онкогенеза. Расширение знаний о вирус-индуцированной трансформации клеток позволит более эффективно вмешиваться в иммунопатогенез механизмов онкогенеза на самых ранних стадиях. Создание антигенных вакцин нового поколения, генотерапия позволят вывести ранние меры профилактики на гораздо более высокий уровень, что, несомненно, значительно улучшит качество жизни таких больных, а также увеличит и ее продолжительность.



Список литературы:

1. Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *Journal of Immunology Research*. 2021. P. 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
2. Katze M.G., Korth M.J., Law G.L., [et al.] *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology* // Academic Press, San Diego, CA. 2016. 422 p.
3. Lee S., Liu H., Wilen C.B. [et al.] A secreted viral nonstructural protein deters intestinal norovirus pathogenesis // *Cell Host Microbe*. 2019. Vol. 25. DOI: 10.1016/j.chom.2019.04.005845–857.
4. 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
5. Nash A., Dalziel R., Fitzgerald J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease* // Academic Press, San Diego, CA: 2015. 348 p.
6. 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.

**ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ
ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

Мухтаров Р.М., Наливкина Н.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены основные подходы психометрической и нейрофизиологической диагностики латентной печеночной энцефалопатии. Для диагностики латентной печеночной энцефалопатии существуют множество специализированных тестов и методик, направленных на оценку когнитивных функций головного мозга, что позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию. Однако остается проблемой редкое использование психометрического тестирования в реальной клинической практике, особенно у пациентов на доцирротических стадиях.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, психометрическое тестирование, хронические заболевания печени.



Введение. Хронические заболевания печени (ХЗП) занимают одно из первых мест по распространенности по всему миру [3]. Одним из основных вопросов современной медицины является ранняя диагностика и терапия ХЗП их последствий и осложнений. Особое место занимает наиболее тяжело протекающее осложнение, влияющая как на течение основного заболевания, так и на качество жизни пациентов – печеночная энцефалопатия (ПЭ).

ПЭ – это обратимый синдром нарушения функций головного мозга, возникающий у пациентов с хроническими заболеваниями печени. ПЭ вызывает широкий спектр неспецифических неврологических и психиатрических проявлений. Единого мнения о патогенезе ПЭ не существует [3]. При этом различные гипотезы патогенеза ПЭ не являются взаимоисключающими и могут одновременно приводить к ее развитию. На ранних стадиях клинические проявления ПЭ могут быть неочевидными и для их диагностики требуется использование дополнительных методик.

Несмотря на высокую актуальность и социальную значимость, диагностика ПЭ в основном проводится на поздних стадиях фибротических изменений ткани печени и преимущественно выявляются явные формы ПЭ. Так, распространенность явной ПЭ среди пациентов с циррозом печени составляет 10%-50%, а минимальная ПЭ диагностируется у около 80% [5]. Однако существуют данные, свидетельствующие о развитии латентной ПЭ у пациентов на доцирротических стадиях [2]. Важным является то, что при несвоевременной диагностике возможно прогрессирование клиники ПЭ, приводящее к более тяжелым когнитивным нарушениям [1]. Основными причинами сложившейся ситуации являются отсутствие достоверных объективных диагностических критериев и редкое использование в клинической практике специализированных нейрофизиологических тестов. В том числе развитие печеночной энцефалопатии происходит постепенно и на начальных стадиях может не быть замеченным пациентом и окружающими [1].

Диагностика латентной печеночной энцефалопатии. Клиническая картина ПЭ представлена широким спектром неврологических и/или психических нарушений с различной степенью выраженности – от субклинических проявлений до комы, которые проявляются в виде различных поведенческих, когнитивных и моторных расстройств.

К клиническим проявлениям латентной ПЭ относятся: нарушение зрительного восприятия, снижение внимания и памяти, замедление процесса мышления, нарушение концентрации внимания, снижение работоспособности, снижение скорости реакции, раздражительность.

Таким образом основой диагностики латентной ПЭ является проведение специализированных психометрических тестов как у пациентов с циррозом, так и у больных с фиброзом печени. Тестирование на латентную ПЭ имеет важ-



ное значение, так как ранняя ее диагностика позволяет прогнозировать развитие явной ПЭ, и заранее подготовить рекомендации для пациентов. Учитывая то, что риск развития латентной ПЭ у пациентов с хроническим заболеванием печени составляет 50%, рекомендовано проводить психометрическую оценку всем пациентам группы риска.

Исследования проводит подготовленный специалист, при строгом соблюдении методики. Обычно используют один из представленных ниже психометрических тестов.

Тест связывания чисел. Самый используемый нейрофизиологический тест для диагностики ПЭ. Данный тест позволяет оценить способность к совершению когнитивных движений. Представляет собой бланк, на котором вразброс написаны цифры от 1 до 25 [4]. Испытуемому предлагается последовательно соединить представленные числа в возрастающем порядке. Оценивается время, за которое пациент выполнил задание.

Символьно-цифровой тест оценивает скорость и точность выполненных движений. На бланке представлен набор цифр от 1 до 9, которые соответствуют определенному символу – специальный ключ-подсказка. Заданием является заполнить пустой бланк цифрами, которым соответствует каждый из символов согласно представленному ключу [4]. Так же существует вариант теста, при котором необходимо поставить символ в соответствии с цифрой. Задание выполняется в течении 90 секунд, оценивается количество правильно заполненных ячеек.

Тест складывания фигур. Достаточно сложная в исполнении методика. Испытуемого просят сложить простые геометрические фигуры из предоставленных специальных палочек, также можно использовать спички [4]. Обычно предлагается собрать простые формы: пятиконечную звезду, квадрат или домик. Данный тест позволяет оценить, как гностические возможности пациента, проявляющиеся в узнавании фигуры, так и конструктивные – способности к воспроизведению предложенной формы.

Тест линий. Существуют большое количество методик данного вида тестирования: лабиринтные и перекрестные (скрещенные, спутанные) [4]. При лабиринтных тестах испытуемому необходимо вести линию ручкой внутри лабиринта, при этом стараться не соприкасаться с его стенками. Оценивается время выполнения и количество допущенных ошибок. Тест перекрестных линий в свою очередь представлен обычно 4 или более спутанных линий. Пациенту необходимо проследить каждую линию от начала и до конца. Оценка основывается на время затраченного на выполнение задания.

Тест почерка. При данной методике оценивается изменение почерка на протяжении заболевания [4]. Обычно пациенту рекомендуют ежедневное ведение дневника, предлагая отмечать диурез, и описывать свое самочувствие. Кроме того, можно провести сравнение образца почерка на момент обращения



к врачу с образцом, написанным до развития ПЭ. Данная методика позволяет проводить динамику течения заболевания.

Арифметический тест направлен на оценку внимания и скорости мышления, а точнее скорости математических операций [4]. Обычно на бланке представлены ряды цифр которых испытуемый должен сложить. Интерпретация основана на времени и правильности выполнения задания. Проблема данной методики заключается в интеллектуальном развитии испытуемого, что может вызвать определенные затруднения в выполнении задания.

Кроме того, можно использовать различные методики для оценки памяти. Пациентам предлагается за 20 секунд запомнить 16 картинок. После чего, либо сразу, либо по прошествии 5 или 30 минут испытуемый должен воспроизвести (зарисовать или написать) образы, которые он запомнил [4]. Таким образом оценивается кратковременная или долговременная память, в зависимости от выбранного теста. Помимо картинок возможно использование слов или словосочетаний.

Так же по рекомендациям EASL для диагностики ПЭ предложено использовать следующие исследования: «Психометрическая шкала оценки выраженности печеночной энцефалопатии» (PHES), критическая частота слияния мельканий, продолжительное измерение времени реакции, тест ингибиторного контроля, тест Струпа, тест SCAN и электроэнцефалограмму. Однако эти методики не распространены в отечественной медицине, а некоторые проводятся с использованием технического оборудования, и их применение в условиях поликлинической помощи не всегда возможно.

Выводы. Диагностика латентной печеночной энцефалопатии основывается на психометрическом тестировании и выявлении когнитивных нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Для диагностики латентной печеночной энцефалопатии существуют множество специализированных психометрических тестов, направленных на оценку когнитивных функций головного мозга, что позволяет своевременно установить диагноз и начать терапию. Однако остается проблемой редкое использование психометрического тестирования в реальной клинической практике, особенно у пациентов на доцирротических стадиях.

Список литературы:

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Латентная печеночная энцефалопатия у пациентов с минимальным фиброзом печени // *Медицинский совет*. 2016. №10. С. 164-167.
2. Жданов К.В., Мухтаров Р.М., Захаренко С.М. [и др]. Оценка когнитивных нарушений и возможности их коррекции у крыс линии Wistar с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени // *Лечение и профилактика*. 2021. Т 11. № 3. С. 25-32.



3. Ивашкин В.Т., Нагибина М.В., Коваленко Т.М. [и др.]. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7, № 1. С. 78-85.
4. Карелин А.А. Большая энциклопедия психологических тестов. СПб.: Издательство «Фоллиант», 2011. 304 с.
5. Bajaj, J. S. Hepatic encephalopathy: Classification and treatment // *Journal of hepatology*. 2021. Vol. 68. P. 838-839.

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Наливкина Н.А.¹, Чирский В.С.¹, Коваленко А.Н.¹, Куликова Н.А.²,
Затворницкий Л.Е.¹, Хайрутдинова Р.А.¹, Плотников К.П.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

²СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»,
Санкт-Петербург

Резюме. Менингококковая инфекция, в частности ее генерализованные формы (ГФМИ), в Российской Федерации характеризуются относительно невысокой заболеваемостью. В то же время летальность при ГФМИ остается на высоком уровне в мире, достигая в отдельные годы 20%, невзирая на введение вакцинации от менингококковой инфекции в ряде стран и достижения современной клинической медицины [1].

Изучены клинические проявления и патоморфологические изменения у 144 взрослых пациентов с летальным исходом ГФМИ. Определены осложнения и критические состояния, установлены непосредственные причины смерти, подробно проанализированы патологоанатомические изменения.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, клинические проявления, непосредственная причина смерти, патоморфология.

Цель исследования. Анализ клинических и морфологических аспектов формирования механизмов непосредственных причин смерти у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции.

Материалы и методы. Исследование основано на клиническом анализе медицинской документации 144 пациентов с фатальным исходом ГФМИ, из



них 63 случая взяты для подробного морфологического исследования. Умершие лица относились к двум группам, – группа А представлена 77 взрослыми пациентами, госпитализированных в «Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина» (КИБ им. С.П. Боткина), Санкт-Петербург. Группа В в количестве 37 человек состояла из молодых мужчин, без значимым хронических соматических либо иных заболеваний, находящихся в сходных условиях организованных коллективов [ВМЖ, 2020].

Изучены протоколы патолого-анатомических вскрытий, повторно проводилось гистологическое исследование архивных препаратов. Изучение препаратов проводили с использованием светооптического микроскопа Zeiss Scope 1.

Определяли количественным методом удельный объем капилляров в легких, кровоизлияния в мозговом и корковом веществе надпочечников, некрозы в корковом и мозговом слое надпочечников. Их подсчет был произведен с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения в 10 полях зрения и вычислением среднего значения. Полуколичественным методом оценивали в головном мозге (кровоизлияния, полнокровие, отек, клетчатки, дистрофические изменения нейронов, тромбы), в легких (отек, тромбы, наличие гиалиновых мембран), в печени (полнокровие, кровоизлияния, дистрофия гепатоцитов, центрлобулярные некрозы), в почках (полнокровие, кровоизлияния, тромбы, некрозы эпителия канальцев) [3].

Результаты и обсуждение. Изучены 144 летальных исхода от ГФМИ в период с 2000 по 2024 гг., из них мужчин 82 чел. (56%), а женщин 62 чел. (44%). Продолжительность болезни от появления первых клинических признаков до наступления летального исхода составляло от 2 ч. до 27 сут. (M – 118,6; SD – 167,3). При этом летальный исход наступал на 1-е сут. заболевания у 33%, на 2-3-е сутки – у 27%, 4-7-е сутки – у 16% и более 7-х суток – у 24% анализируемых пациентов. Клиническими формами генерализованной инфекции были изолированная менингококцемия у 82 (57%) пациентов, менингококцемия в сочетании с менингитом у 42 (29%) больных и менингоэнцефалит у 20 (14%) изученных лиц.

Клинические проявления у пациентов с ГФМИ представлены в таблице №1.

Различия частот остальных признаков в исследуемых группах считать статистически незначимыми (случайными).

Менингококцемия в 86 % случаев имела острое начало заболевания, которое сопровождалось повышением температуры тела с первых часов болезни от 38,3 до 41°C, с выраженными проявлениями лихорадочно-интоксикационного синдрома: ознобом, общей слабостью, головной болью, мышечно-суставными болями, тошнотой и рвотой, диареей. На 1 сутки геморрагическая сыпь наблюдалась у 89% больных и только у 11% выявлялась на 2–3 сутки. Геморрагическая экзантема встречается у всех больных из группы молодых мужчин, в то время как в группе пациентов из КИБ им. С.П. Боткина установлена у 88±0,04% от общего числа (p<0,01). В группе А симптоматический признак мраморность кожи встречался в 81±0,04%, что на 19% ниже, чем группе В (p<0,001).



Таблица 1.

Клинические проявления у пациентов с ГФМИ

Клинические проявления	Группа А, % n=77	Группа В, % n=37	Разница, %
Лихорадка фебрильная (38,0 – 41,0°C)	100	100	0
Общее недомогание	100	100	0
Головная боль	100	100	0
Мраморность кожи (цианоз)	81±0,04	100	19*****
Менингеальные симптомы	25±0,05	39±0,08	14
Тошнота и рвота *	66±0,05	56±0,08	10
Диарея**	61±0,06	51±0,09	10
Миалгии и арталгии	81±0,04	90±0,05	9
Абдоминальные боли	82±0,04	85±0,06	3
Одышка	45±0,06	56±0,08	11
Гипотония*** в т.ч. систолическое АД 60-40 мм рт. ст.	95±0,02 48±0,06	93±0,04 46±0,08	2 2
Сонливость (сопор)	57±0,06	66±0,07	9
Психомоторное возбуждение (в т.ч. судороги)	25±0,06	21±0,05	4
Экзантема геморрагическая	88±0,04	100	12*****
Назофарингит (ОРВИ) в анамнезе	13±0,04	12±0,05	1

Примечания: * одно-двух кратная; ** одно-двух кратный жидкий стул, обильный;
*** у большинства снижение систолического АД до 90-100 мм рт. ст., у части
до 60-40 мм рт. ст.; **** $p < 0,01$; ***** $p < 0,001$

Установленные при анализе медицинской документации осложнения и критические состояния представлены в табл. 2. Тяжелое течение ГФМИ характеризовалось клиническими проявлениями осложнений и критических состояний, в дальнейшем подтвержденных патоморфологическими проявлениями, таких как септический шок (син. ИТШ) – 26%, синдром Уотерхауса-Фридериксена (СУФ) – 32%, отек – набухание головного мозга (ОНГМ) с дислокацией в большое затылочное отверстие – 27% и сочетанными формами ИТШ+СУФ в 15% наблюдений [4]. ИТШ в группе пациентов КИБ им. С.П. Боткина выявлен в 37,7±0,06% наблюдений, в группе молодых мужчин этот показатель выше на 56,9% ($p < 0,001$).



Таблица 2.

**Осложнения и критические состояния у пациентов с фатальным
исходом генерализованных форм менингококковой инфекции**

Осложнения	Группа А, % n=77	Группа В, ч% n=37	Разница, %
Септический шок (ИТШ)	37,7±0,06	94,6±0,04	56,9****
ДВС-синдром	39±0,06	97,3±0,03	58,3****
СУФ	39±0,06	97,3±0,03	58,3****
ОНГМ	28,6±0,05	10,8±0,05	17,8**
Кома	13±0,04	0	13****
Пневмония	16,9±0,04	2,7±0,03	14,2**
Менингоэнцефалит	6,5±0,03	0	6,5**
Менингит	2,6±0,02	0	2,6
Лептоменингит	3,9±0,02	0	3,9**
Абсцессы ГМ	2,6±0,02	0	2,6
Вентрикулит	14,3±0,04	0	14,3****
Отек легких	10,4±0,03	8,1±0,04	2,3
Эндобронхит	1,3±0,01	0	1,3
Гидроторакс	1,3±0,01	5,4±0,03	4,1
Плеврит	1,3±0,01	0	1,3
ТЭЛА	1,3±0,01	0	1,3
Синдром Лайелла	1,3±0,01	0	1,3
Полинейропатия	1,3±0,01	0	1,3
Аррозионное желудочное кровотечение	2,6±0,02	0	2,6
Пролежни	1,3±0,01	0	1,3
Истощение	1,3±0,01	0	1,3
Петехиально-геморрагическое имбибирование коры ГМ	1,3±0,01	0	1,3
Внутричерепное кровоизлияние	1,3±0,01	0	1,3
ОНМК*	2,6±0,02	2,7±0,03	0,1
Васкулит	1,3±0,01	0	1,3
Септикопиемия	1,3±0,01	0	1,3
Сепсис	3,9±0,02	0	3,9**
СПОН	2,6±0,02	0	2,6
Сфеноидит	1,3±0,01	0	1,3
Фульминантное течение	54,5±0,06	64,9±0,08	10,5

Примечания: * включая петехиально-геморрагическое имбибирование коры ГМ
и внутричерепное кровоизлияние; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$



В группе А и группе В ОНГМ определен у $28,6 \pm 0,05\%$ и $10,8 \pm 0,05\%$ соответственно с разницей в $17,8\%$ ($p < 0,05$). Кома присутствовала только в первой группе больных со встречаемостью $13 \pm 0,04\%$ ($p < 0,001$). Во второй группе пневмония встречалась в $2,7 \pm 0,03\%$ неблагоприятных исходов, что на $14,2\%$ реже, чем в первой группе ($p < 0,05$). Заболевание осложнялось венитрикулитом только у представителей группы А в $14,3 \pm 0,04\%$ ($p < 0,001$). Сепсис диагностирован только в группе больных из КИБ им. С.П. Боткина со встречаемостью $3,9 \pm 0,02\%$ ($p < 0,05$). Различия частот остальных осложнений в исследуемых группах считать статистически незначимыми (случайными).

В группе А ДВС-синдром и СУФ встречались в $39 \pm 0,06\%$ случаев, что на $58,3\%$ ниже, чем группе В ($p < 0,001$).

Изучение патоморфологических проявлений у данных пациентов позволило прийти к следующим выводам (табл. 3).

Таблица 3.

Морфологические показатели, характерные для пациентов умерших вследствие СУФ и ИТШ

Признак	СУФ	ИТШ	ОНГМ	ИТШ+ СУФ
	1 группа (n=20)	2 группа (n=16)	3 группа (n=17)	4 группа (n=10)
Отек ГМ, %	80	75	100	80
Дистрофические изменения нейронов, %	50	75	71	70
Клетки-тени ГМ, %	50	62	88	60
Полнокровие ГМ, %	85	75	82	80
Кровоизлияния в ГМ, %	90	75	71	80
Тромбы ГМ, %	60	56	29	60
Толщина мягкой мозговой оболочки, мкм	14	19	35	16
Отек легких, %	75	62	29	80
Тромбы в легком, %	50	31	29	40
Удельный объем капилляров в легких, %	35	73	15	74
Наличие гиалиновых мембран, %	25	62	29	50
Полнокровие сосудов почек, %	85	75	29	50
Кровоизлияния в почках, %	50	31	29	50
Тромбы в почках, %	40	0	29	30
Некроз эпителия канальцев почки, %	25	68	12	70
Кровоизлияния в печени, %	65	62	29	70
Полнокровие сосудов печени, %	80	75	59	70
Дистрофические изменения гепатоцитов, %	75	31	29	70
Центролобулярные некрозы в печени, %	25	75	29	70



У 26% пациентов причиной смерти стал ИТШ, характеризовавшийся резким снижением артериального давления до 60/40 мм рт. ст. Данное состояние развивалось у больных в 1-3-е суток от начала заболевания. Морфологическими признаками ИТШ являлись увеличение удельного объема капилляров в легких 73%, наличие гиалиновых мембран в легких 62%, некроз эпителия канальцев в почках 68%, центрлобулярные некрозы в печени 75%. В надпочечниках кровоизлияния в корковом слое занимали менее 1/3 объема слоя в 100%. Некрозы в корковом веществе в 100% были до 1/3 объема слоя. Соответственно в 100% случаев сохраненные клетки в корковом веществе занимали менее 1/3 объема слоя. Чаще (75%) кровоизлияния в мозговом веществе надпочечников занимали менее 1/3 слоя, а от 1/3 до 2/3 объема встречались в 13%. Некрозы в мозговом веществе в 100% занимали до 1/3 объема слоя. Так же, как и в корковом веществе в 100% случаев сохраненные клетки мозгового вещества занимали менее 1/3 объема слоя надпочечника.

Острая надпочечниковая недостаточность как проявление синдрома Уотерхауса-Фридериксена у 20 пациентов, также встречалась на 1–3-е сут. Морфологическими признаками СУФ являлись наличие тромбов в головном мозге 60%, легких 50%, почках 40%. В почках в 85% наблюдалось полнокровие, в 50% кровоизлияния. В печени в 80% наблюдалось полнокровие, в 65% кровоизлияния. В головном мозге кровоизлияния составляли 90%, полнокровие 85%. В надпочечниках кровоизлияния в корковом слое занимали от 1/3 до 2/3 объема слоя (в среднем – 59%), в 41% случаев их объем более 2/3 объема слоя. При этом некрозы в корковом веществе чаще (83%) были до 1/3 объема слоя, объемом от 1/3 до 2/3 встречались только в 8%, а более 2/3 – в 9%. Соответственно в 83% наблюдений сохраненные клетки в корковом веществе занимали менее 1/3 объема слоя, и в 17% – от 1/3 до 2/3 коркового вещества надпочечника. Чаще (65%) кровоизлияния в мозговом веществе надпочечников занимали более 2/3 объема, а от 1/3 до 2/3 в 33% случаев. Некрозы в мозговом веществе в большинстве случаев (50%) занимали до 1/3 объема слоя, от 1/3 до 2/3 объема встречались в 18%, а более 2/3 в 32% случаев. Также, как и в корковом веществе в 83% случаев сохраненные клетки мозгового вещества занимали менее 1/3 объема слоя, и в 17% – от 1/3 до 2/3 мозгового вещества надпочечника [5].

Отек головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие (17 пациентов) приводил к летальному исходу на 4-7 сутки болезни. Морфологически он проявлялся в 88% гибелью нейронов (наличием клеток-теней). В 71% случаев возникали кровоизлияния с вклиниванием миндалин мозжечка и ущемлением продолговатого мозга в большое затылочное отверстие, где и происходило нарушение функции жизненно важных центров, таких как сосудодвигательный и дыхательный. Во всех случаях наблюдался гнойный менингит с ярко выраженной нейтрофильной инфильтрацией мягких мозговых оболочек, толщина которых достигала 35 мкм.



У 10 пациентов причиной смерти стала сочетанная форма СУФ и ИТШ. Данное состояние развивалось у больных в 1-3-е суток от начала заболевания. Морфологическими признаками септического шока являлись наличие гиалиновых мембран в легких у 50%, некроз эпителия канальцев в почках у 70%, центрлобулярные некрозы в печени у 70% больных этой группы. Критериями СУФ являлись проявления ДВС-синдрома в виде наличия тромбов в головном мозге 60%, легких 40%, почках 30%, а также кровоизлияний в почках 50%, печени 70%, головном мозге 80%. В надпочечниках кровоизлияния в корковом слое занимали от 1/3 до 2/3 объема слоя (в среднем – 60%), в 40% случаев составляя более 2/3 объема коркового слоя. При этом некрозы в корковом веществе чаще (80%) были до 1/3 объема слоя, объемом от 1/3 до 2/3 встречались только в 10% наблюдений, а более 2/3 в 20%. Соответственно в 80% случаев сохраненные клетки в корковом веществе занимали менее 1/3 объема слоя, и в 20% – от 1/3 до 2/3 коркового вещества надпочечника. Чаще (70%) кровоизлияния в мозговом веществе надпочечников занимали более 2/3 объема, а от 1/3 до 2/3 в 30% случаев. Некрозы в мозговом веществе в большинстве случаев (50%) занимали до 1/3 объема слоя, от 1/3 до 2/3 объема встречались в 20%, а более 2/3 в 30% случаев. Также, как и в корковом веществе в 80% случаев сохраненные клетки мозгового вещества занимали менее 1/3 объема слоя, и в 20% – от 1/3 до 2/3 мозгового вещества надпочечника.

Прогностическими значимыми маркерами неблагоприятного исхода ГФМИ также выступают дефекты оказания медицинской помощи как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах оказания медицинской помощи. Были выявлены статистически значимые различия при поздней госпитализации больных ГФМИ с летальным исходом ($p=0,004$). При рассмотрении данного недостатка оказания медицинской помощи установлено, что риск наступления летального исхода у этой категории пациентов в 3,6 раза больше ($OШ=3,571$). Так же статистически значимые различия установлены при допущении дефектов транспортировки больных ГФМИ в стационар ($p=0,049$), что может привести к летальному исходу в 2,5 раза ($OШ=2,558$).

Выводы. Результаты проведенного исследования подтверждают ведущую роль менингококцемии, в особенности ее фульминантной («молниеносной») формы в развитии фатальных исходов ГФМИ. Заслужено авторы полагают выполненное исследование, направленное на установление роли и проявлений как септического шока (ИТШ), так и синдрома Уотерхауза-Фредериксена, а также их сочетания в танатогенезе менингококковой инфекции.

Список литературы:

1. Жданов К.В., Коваленко А.Н., Чирский В.С. и др. Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых. // *Тер. архив.* 2022. Т. 94, № 11. С. 1252-1256.



2. Жданов К.В., Коваленко А.Н., Чирский В.С. [и др.] Клинико-патоморфологическая характеристика менингококковой инфекции с летальным исходом у лиц молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 12. С. 35–40.
3. Ковалева М.А., Жмеренецкий К.В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных // Журнал медико-биологических исследований. 2020. №1. С. 313–316.
4. Наливкина Н.А., Чирский В.С., Коваленко А.Н. и др. Острая надпочечниковая недостаточность и инфекционно-токсический шок как непосредственные причины смерти при менингококковой инфекции // Вестник Новгородского государственного университета. 4(133). 2023. С. 576–586.
5. Stephens D.S. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition // Philadelphia: Elsevier; 2020. P. 2585-2607.

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ КАК ИНДИКАТОР ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Носова Т.В., Егорова М.А., Азовцева О.В.

ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Я. Мудрого»,
г. Великий Новгород

Резюме. В статье представлен клинический случай, доказывающий, что оппортунистические инфекции (пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмонии) являются индикаторами тяжелого течения ВИЧ-инфекции. Проанализированы данные эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных исследований, лечения и данных патологоанатомического вскрытия. Тяжесть состояния у наблюдаемой больной была обусловлена прогрессией ВИЧ-инфекции за счет отсутствия антиретровирусной терапии (и, как следствие, наблюдалось естественное течение заболевания), а также развитием оппортунистических инфекций в виде микст-инфекции. Развитие мультикоморбидности, прогрессия ВИЧ-инфекции, низкий уровень CD4-лимфоцитов стали основными причинами тяжелого течения заболевания. Ведение мультикоморбидных больных – крайне сложная задача для здравоохранения, которая требует подключения к работе мультидисциплинарной команды и, конечно же, крупных финансовых вложений как на лечение, так и на лабораторное и инструментальное обследование больных.



Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная пневмония, CD4-лимфоциты, терапия.

Введение. Статистика по ВИЧ-инфекции до сих пор остается тревожной. В мире каждый год около 2 млн человек заражаются ВИЧ-инфекцией, причем половина всех случаев заражения приходится на молодых людей в возрасте 15-24 лет [1, 2]. ВИЧ-инфекция является основной причиной смерти молодого населения [2, 3].

Цель исследования. Проанализировать причины развития и течения микст-инфекции (пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмонии) на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проанализированы данные эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных исследований, лечения и данных патологоанатомического вскрытия.

Результаты и обсуждение. Пневмоцистная пневмония (ПЦП) – это тяжелая форма интерстициального легочного воспаления, вызываемая условно-патогенным возбудителем *Pneumocystis jiroveci*. Источником заболевания является больной человек или носитель. Механизм передачи – аэрогенный. В группу риска по развитию ПЦП входят: недоношенные новорожденные, ВИЧ-инфицированные пациенты при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, а также пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию (после трансплантации органов, прием цитостатической терапии и другие). По данным литературы в последнее время у больных с ПЦП регистрируется развитие лекарственной устойчивости возбудителя. [4]

Клиническая картина ПЦП малоспецифична, однако прогрессирующая дыхательная недостаточность у больного на фоне стандартной антибактериальной терапии пневмонии позволяет заподозрить атипичный характер пневмонии (пневмонию, вызванную микроорганизмом грибковой природы, нуждающуюся в строго специфичном лечении), дополнительно насторожить врача должно отношение больного к определенной группе риска по ПЦП. Диагностика ПЦП основывается на проведении молекулярно-биологического метода.

Цитомегаловирусная инфекция развивается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при количестве CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл, протекает полиморфно (в виде ЦМВ-пневмонии, поражения периферической и центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз и других органов). Цитомегаловирусная пневмония не имеет строго специфичных патогномичных признаков, характеризуется лихорадкой, кашлем, одышкой. При радиологическом исследовании чаще выявляются изменения легочной ткани по типу «матового стекла».

Клинический пример. Больная 38 лет, была госпитализирована в Новгородскую областную клиническую больницу в августе 2023 г. с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку, слабость, повышенную утомляемость, боли в груди при вдохе, подъем температуры тела. Данные объектив-



ного осмотра: состояние средней тяжести, температура 38°C, пульс 98 ударов в минуту, ритмичный, АД 110/70 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 18 в минуту. Печень пальпируется на 1,0 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с февраля 2023 г., когда перенесла вирусную инфекцию, лечилась самостоятельно: принимала ренгалин, амбробене. ПЦР тесты на вирусные инфекции не выполнялись. Отметила постепенное прогрессирование жалоб со стороны респираторной системы. В августе 2023 г. была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, на которой были выявлены последствия полисегментарной двусторонней пневмонии в виде уплотнения интерстиция. Без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Пациентка обратилась к пульмонологу, была осмотрена и госпитализирована.

В стационаре выявлены антитела к ВИЧ (при поступлении больная скрыла диагноз), в связи с чем пациентка была переведена в Новгородскую областную инфекционную больницу.

Дополнительно к эпидемиологическому анамнезу выявлено, что состоит на учете в центре СПИДа с 2007 г., на протяжении 10 лет принимала антиретровирусную терапию, но в 2018 г. самовольно прекратила прием антиретровирусных препаратов и с 2018 г. на диспансерном наблюдении не находилась.

На момент госпитализации в инфекционных стационар состояние средней тяжести, сознание ясное. Жалобы на одышку, изнуряющий кашель с затрудненным отхождением мокроты, тахикардию. Аускультативно дыхание жесткое, справа выслушиваются влажные хрипы. АД 120/80, ЧДД 24, PS 102, SatO₂ 93%, CD4-лимфоцитов – 34 кл/мкл. Назначено комбинированное лечение (бисептол, ампициллин, флуконазол, амброксол, O₂ через концентратор), комплексное обследование.

На 3-й день госпитализации выявлены: ДНК CMV – 4.7 lg, РНК HIV-1 – 5.2 lg, РНК HCV качественный – обнаружен. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки – инфильтративно-интерстициальные изменения с обеих сторон по легочным полям неоднородного характера. К лечению добавлен валганцикловир 900 мг 2 раза в сутки, ванкомицин, возобновлена антиретровирусная терапия по схеме: тенофовир + ламивудин + лопинавир.

На 11-й день госпитализации – состояние тяжелое, сознание ясное. Жалобы на одышку при физической нагрузке, слабость, изнуряющий кашель с затрудненным отхождением мокроты. Аускультативно дыхание жесткое, ослаблено слева, выслушиваются влажные хрипы. Дыхание спонтанное с респираторной поддержкой через лицевую маску. АД 130/90, ЧДД 24, PS 97, SatO₂ 82% (94% на фоне респираторной поддержки через лицевую маску), ЛДГ 2106,8. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки – описано уменьшение площади инфильтрации в сравнении с предыдущими результатами. Терапия продолжена.



Несмотря на полученную положительную динамику радиологической картины легких, у пациентки наблюдается явное нарастание клинической симптоматики.

На 17-й день госпитализации – состояние тяжелое, сознание ясное. Пациентка отмечает боли в груди при вдохе. Принято решение о переводе на высокопоточную НИВЛ. Дыхание спонтанное с респираторной поддержкой Nflow – 25/100%. А/Д 129/85, ЧДД 28, PS 99, SatO₂ 89%, ЛДГ 1824. Проведено контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки, на котором выявлены слабоинтенсивное затенение латеральных синусов, формирование малого плеврального выпота. Данный факт говорит о вероятном развитии туберкулеза легких, в связи с чем к лечению добавлена туберкулостатическая терапия (изониазид, пипразинамид, рифампицин), проведена корректировка антиретровирусной терапии.

На 22-й дня госпитализации – состояние тяжелое. Пациентка находится в состоянии медицинской седации, RASS-3. В динамике наблюдается ухудшение, было принято решение о переводе на ИВЛ. Дыхание спонтанное с респираторной поддержкой через аппарат ИВЛ Авента-М, SpO₂ на этом фоне 80%, А/Д 80/50, ЧДД 28, PS 144, SatO₂ 80%.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки произошла остановка кровообращения на 24-й день госпитализации.

Было проведено патологоанатомическое вскрытие. Макроскопически легкие безвоздушные блестящие, плотной консистенции, при надавливании наблюдалось выделение слизистого экссудата. При гистологическом исследовании в просвете альвеол выявлен розовый пенистый экссудат, в отдельных участках легких определялся выявлялся метаморфоз альвеолярного и бронхиального эпителия в виде «совиного глаза», что свидетельствует о наличии микст-инфекции (пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии).

По результатам вскрытия был выставлен заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, с проявлениями двусторонней субтотальной пневмонии (пневмоцистной и цитомегаловирусной природы), 4 б-в, прогрессирование на фоне начала АРВТ.

Сопутствующая патология: Хронический вирусный гепатит «С».

Выводы. Таким образом, несмотря на проводимую комбинированную терапию, включающую в себя антиретровирусную терапию, противогрибковые и противовирусные препараты, комплексную патогенетическую терапию, у пациентки произошла остановка кровообращения и была констатирована биологическая смерть. Данный клинический случай позволяет нам сделать выводы о том, что оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмония, действительно являются паттерном тяжелого течения ВИЧ-инфекции. Тяжесть состояния у наблюдаемой больной была обусловлена прогрессией ВИЧ-инфекции за счет отсутствия антиретровирусной терапии, а



также развитием оппортунистических инфекций в виде микст-инфекции (пневмоцистная и цитомегаловирусная пневмонии). Развитие мультикоморбидности, прогрессия ВИЧ-инфекции, низкий уровень CD4-лимфоцитов стали основными причинами тяжелого течения заболевания. Ведение мультикоморбидных больных крайне сложная задача для здравоохранения, которая требует подключения к работе мультидисциплинарной команды и, конечно же, крупных финансовых вложений как на лечение, так и на лабораторное и инструментальное обследование. Основной профилактикой оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции является антиретровирусная терапия, которая блокирует размножение вируса и тем самым предотвращает развитие иммуносупрессии.

Список литературы:

1. ВИЧ и СПИД // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция // Информационный бюллетень № 47. Москва. 2023. 80 с.
3. Азовцева О.В., Огуцова С.В., Вебер В.Р. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции на Северо-Западе России // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2023. № 25. С. 93-99.
4. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) // Проблемы медицинской микологии. 2012. №1. С. 13-20.

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
ОРВИ НЕГРИППОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ПЕРИОД
ПАНДЕМИИ НКВИ 2020-2024 ГГ.**

Передельский Е.В., Гришин И.С., Шарабханов В.В., Львов Н.И.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В исследовании ретроспективно проанализированы результаты ПЦР-обследования больных с клиническими проявлениями ОРВИ в период пандемии новой коронавирусной инфекции 2020-2024 гг. Оценена этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии в динамике.

Выявлено, что пандемия НКВИ существенно повлияла на этиологическую структуру ОРВИ негриппозной этиологии не оказала. В паре конкурирующих возбудителей МПВИ и РСВИ достоверные различия отмечены в 2020-2021 (13,1% против 3,0%, $p < 0,05$) и 2021-2022 гг. (1,9% против 21,9%, $p < 0,05$).



Ключевые слова: негриппозные ОРВИ, этиологическая структура, НКВИ, пандемия.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе грипп, ежегодно составляют до 90% всей инфекционной заболеваемости [1, 4, 6]. В группу ОРВИ относят острые инфекционные заболевания, вызываемые вирусами, которые передаются воздушным механизмом заражения (воздушно-капельным путем передачи), поражают эпителиальные клетки дыхательных путей и легких, а сами заболевания характеризуются общими инфекционными синдромами (лихорадкой, интоксикацией), синдромами поражения различных (изолированно или сочетано) отделов респираторного тракта [3, 5]. В этиологическую структуру ОРВИ помимо гриппа входят парагрипп (ПГ), риновирусная инфекция (РВИ), респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), метапневмовирусная инфекция (МПВИ), аденовирусная инфекция (АДВИ). В группу ОРВИ относят также боковирусную инфекцию (БВИ) и коронавирусную инфекцию (КВИ), вызванную так называемыми сезонными коронавирусами человека: HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-NKUI [5]. В период пандемий гриппа доля ОРВИ негриппозной этиологии снижается, сами пандемии становятся моноэтиологическими (доминирует один из серотипов вирусов антропонозного гриппа типа А – H1N1, H2N2 или H3N2) [5]. Отмечено, что в период пандемии новой коронарусной инфекции (НКВИ, COVID19) снизилась заболеваемость гриппом и другими ОРВИ [2]. С одной стороны, это связано с конкуренцией респираторных вирусов за рецепторы, с другой стороны – с явлением внутриклеточной интерференции вирусных инфекций, с третьей – с мероприятиями неспецифической профилактики (локдауны, карантины, дистанцирование, ношение защитных медицинских масок и т.д.) [6]. В пользу первой гипотезы свидетельствует подъемы заболеваемости гриппом при снижении заболеваемости НКВИ и наоборот [2]. В тоже время представляется интересным выяснение влияния пандемии НКВИ и связанных с ней профилактических мероприятий на структуру ОРВИ негриппозной этиологии.

Цель исследования. Определить этиологическую структуру ОРВИ негриппозной этиологии в период пандемии НКВИ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты ПЦР-исследований у больных с клинической картиной ОРВИ. Диагноз заболевания из группы «ОРВИ» верифицировали с помощью ПЦР [4]. Биологический материал забирали со слизистой оболочки носа и задней стенки глотки. Из исследования и математической обработки исключали отрицательные результаты ПЦР, а также положительные результаты на грипп и НКВИ. Долю (%) конкретного ОРВИ рассчитывали от общего количества верифицированных ОРВИ за каждый эпидемический сезон (с сентября по июнь включительно) 2020-2021 гг., 2021-2022 гг., 2022-2023 гг. и 2023-2024 гг.



Достоверность различия частоты встречаемости случая ОРВИ негриппозной этиологии определяли по критерию χ^2 Пирсона, при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Всего за эпидемические сезоны 2020-2024 гг. получено 12 056 положительных результатов ПЦР на антигены вирусов ОРВИ негриппозной этиологии. За четыре эпидемических по НКВИ сезона парагрипп верифицирован в 10,3%, РВИ – в 36,0%, РСВИ – в 15,6%, МПВИ – в 8,4%, АДВИ – в 9,5%, БВИ – в 4,5%, КВИ – в 15,7% случаев. Частота верификации различных ОРВИ в эпидемические сезоны период пандемии НКВИ (с 2020-2021 гг. по 2023-2024 гг.) представлена в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, доля парагриппа в общей структуре ОРВИ имела тенденцию к снижению от 15,7% в эпидемический сезон 2020-2021 гг. до 8,5% - в 2023-2024 гг., однако без существенных различий ($p > 0,05$). За этот же период доля других ОРВИ негриппозной инфекции достоверно не различалась ($p > 0,05$). Достоверные различия в доле РСВИ в 2020-2021 гг. по сравнению с 2021-2022 гг., 2022-2023 гг. и 2023-2024 гг. (3,0% против 21,9%, 18,45 и 14,7%, соответственно, $p < 0,05$) и МПВИ в 2021-2022 гг. по сравнению с 2020-2021 гг., 2022-2023 гг. и 2023-2024 гг. (1,9% против 13,1%, 9,4% и 8,4%, соответственно, $p < 0,05$), вероятно, связано с конкуренцией этих вирусов за специфические рецепторы эпителиальных клеток верхних и нижних дыхательных путей, а также легких [6]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные, что в эпидемический сезон 2020-2021 гг. доля МПВИ в этиологической структуре ОРВИ преобладала над долей РСВИ (13,1% против 3,0%, $p < 0,05$), в то время как в 2021-2022 гг. доля РСВИ была достоверно больше доли МПВИ (21,9% против 1,9%, $p < 0,05$).

Таблица 1.

Доля (%) различных ОРВИ негриппозной этиологии в эпидсезоны 2020-2021, 2021-2022, 2022-2023 и 2023-2024 гг.

ОРВИ	Частота выявления (%)				p<0,05
	2020-2021 г. (n=1447)	2021-2022 г. (n=1540)	2022-2023 г. (n=3065)	2023-2024 г. (n=6004)	
	1	2	3	4	
Парагрипп	15,7%	12,0%	10,5%	8,5%	-
РВИ	39,1%	41,5%	33,5%	35,6%	-
РСВИ	3,0%*	21,9%	18,4%	14,7%	1<2,3,4
МПВИ	13,1%	1,9%*	9,4%	8,4%	2<1,3,4
АДВИ	7,9%	10,7%	11,3%	8,8%	-
БВИ	5,5%	4,2%	4,2%	4,5%	-
КВИ	15,4%	7,7%	12,7%	19,4%	-

Примечание: * – $p < 0,05$.



Отмечено также, что совокупные доли РСВИ и МПВИ в эпидемические сезоны 2020-2021 гг., 2021-2022 гг., 2022-2023 гг. и 2023-2024 гг. достоверно не различались (16,1%, 23,8%, 27,8% и 23,1%, соответственно, $p < 0,05$). Последнее, может свидетельствует в пользу отсутствия конкурентного взаимодействия РСВИ или МПВИ с возбудителями других ОРВИ (вирусами парагриппа, адено-, корона-, рино-, и бокавирусами). Доля РВИ, АДВИ, БВИ и КВИ в общей этиологической структуре ОРВИ негриппозной этиологии в наблюдаемые периоды также достоверно не менялась. Вероятно, с одной стороны это связано с разной рецепторной, клеточной и, соответственно, тканевой специфичностью этих вирусов, с другой стороны – отсутствием внутриклеточной интерференции при инфицировании организма человека двумя и более вирусами. Все это создает предпосылки возникновения сочетанной инфекции, комбинированного заболевания и необходимости проведения обследования пациентов с признаками ОРВИ на весь спектр известных респираторных вирусных инфекций в различных биологических материалах (мазок из носоглотки, мокрота, бронхо-альвеолярный лаваж) с учетом локализации патологического процесса.

Выводы. В период пандемии НКВИ с 2020 г. по 2024 гг. этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии существенно и достоверно не изменилась.

Достоверные изменения этиологической структуры ОРВИ негриппозной этиологии отмечены в паре возбудителей МПВИ и РСВИ в 2020-2021 (13,1% против 3,0%, $p < 0,05$) и 2021-2022 гг. (1,9% против 21,9%, $p < 0,05$), которые носят конкурентный характер.

Список литературы:

1. Грипп у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. 2022. 81 с.
2. Еженедельный бюллетень по гриппу (<https://www.influenza.spb.ru>).
3. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2– СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2011. С. 7-122.
4. Львов Н.И. ОРВИ и НКВИ: от общих понятий к определению нозологических и клинических форм заболеваний // V международный форум «Дни вирусологии 2024»: Сборник тезисов. 2024. С. 67-60.
5. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. 2024. 83 с.
6. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней (СанПиН 3.3686-21), глава XXXIV. «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru>.



СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ БИМЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

Ратников Н.Н.¹, Худяков А.А.¹, Крумгольц В.Ф.², Коваленко А.Н.²

¹ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» МО РФ,
г. Сергиев Посад-6,

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Синтетическая биология (СБ) – это мультидисциплинарное научное направление, связанное с проектированием не имеющих аналогов в природе биологических систем и объектов с заданными свойствами и функциями [1].

СБ объединила в себе генетику, химию, молекулярную биологию, инженерию, компьютерные технологии. Научным субстратом СБ является геном клетки. При этом клеткой в контексте СБ выступает как клетка организма человека, животного, растения, так и клетка микроорганизма (бактерии, вируса).

Ключевые слова: синтетическая биология, геном, микроорганизм, безопасность.

Цель исследования. Обзор перспектив применения технологий синтетической биологии

Материалы и методы. При подготовке обзора использованы источники из теоретических и экспериментальных исследований, изложенные в периодической печати и интернет-ресурсах по проблемам синтетической биологии на современном этапе. Изучение полученной информации проведено посредством общенаучного, эмпирического (описание, сравнение) и теоретического (гипотетический, аналитический) методов исследования.

Результаты и обсуждение. По оценкам ряда биологов сегодня на Земле в наземных, водных, воздушных, других экологических системах и комплексах обитает около 10 млн. видов разных живых организмов. Их разнообразие обеспечивается наличием в каждом из них специфической генетической информации. Вся совокупность этого разнообразия кодируется дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК).

Работы ученых, совокупный вклад которых привел к зарождению СБ, проводились уже в XIX в. Так, в 1839 г. Теодор Шванн опубликовал труд, где сформулировал положение, что все ткани животных и растений состоят из клеток. В 60-е годы XX в. понимание роли генетического кода сформировало истоки СБ как науки, предопределило фундаментальные и технические возможности внесения изменений в генетический код.



В 1866 г. Грегор Мендель сформулировал закономерности распределения наследственных признаков в потомстве. Отечественный ученый Александр Андреевич Тихомиров на примере шелкопряда впервые исследовал возможность развития шелкопряда из неоплодотворенного яйца. В 1918 году Ганс Шпеманн разделив яйцеклетку тритона добился развития зародышей в нормальных животных, чем доказал, что даже отдельные клетки обладают потенциалом для развития полноценного организма. В 1944 году Маклин Маккарти и Освальд Эйвери выяснили, что ДНК – это материал, из которого состоят гены и хромосомы, доказали, что указанный генетический материал сосредоточен в ядре клетки [1]. Началом современного этапа СБ принято считать работу Франсуа Жакоба и Жака Ману (1961), в которой было впервые показано наличие генной сети в клетках бактерий, способных реагировать на сигналы внешней среды. Профессор Университета штата Нью-Йорк Уиммер (2002) первым в мире искусственно синтезировал вирус полиомиелита, при этом указанные исследования финансировались Министерством обороны США. В 2010 г. американский инженер и биолог Крейг Вентер синтезировал первую клетку с искусственным геномом, собранном на суперкомпьютере.

Особым аспектом в развитии СБ следует считать разработку рекомбинантной (произведенной лабораторно) ДНК и дальнейшее бурное развитие методов генной инженерии.

Внедрение биоинформатики в СБ значительно расширило возможности исследователей, позволило проводить масштабные исследования геномных данных, анализировать их и получать новые сведения о живых системах [1]. На данный момент, широкому кругу исследователей доступны базы данных, содержащие информацию о живых организмах и методах конструирования (BioBricks.org, «GenBank», «EMBL», «DDBJ» и т.д.).

Возможности применения технологий СБ весьма разнообразны, а потенциал их применения безграничен. Наряду с решением проблем благополучия человечества, таких как удовлетворения «достаточности питания» созданием синтетических продуктов питания, повышением урожайности или устойчивости животных и растений к болезням, изобретения и совершенствования экологичного биотоплива и средств биоремедиации, современных диагностических и лекарственных препаратов, существует угроза пагубного применения указанных технологий. Так, например, одним из основателей современной СБ американским ученым Крегом Вентером выращена искусственная бактерия с минимальным набором генов, которая вполне может стать прототипом для любого нового организма с заданными свойствами. Аналогичные биологические системы могут стать платформой для военных технологий.

В современном мире одним из вызовов миропорядку является поиск альтернативных источников энергообеспечения (уголь, нефть, газ). В качестве ре-



шения проблемы уже разрабатываются микробные топливные элементы, биологические виды топлива, ферменты для биокатализа [1].

В качестве примеров применения микроорганизмов для решения энергетических задач можно привести создание солнечного генератора на основе фотосинтезирующих цианобактерий. Эксперимент показал, что такой источник энергии может обеспечивать работу платы с микропроцессором на протяжении полугода [4]. Исследователи Технологического института (ITQBNOVA, Португалия) создали «световые бактериальные фабрики» для производства водорода, используемого в качестве топлива. Биогибридом, наиболее активно производящим водород под воздействием солнечного света, стала бактерия *Desulfovibrio desulfuricans*. Возможно, что в перспективе проведение подобных исследований в области СБ позволит быстрее перейти от ископаемых источников энергии к альтернативным возобновляемым.

Одним из перспективных направлений использования СБ является снижение воздействия промышленности на экологическую обстановку. Так называемая биоремедиация – это комплекс методов очистки окружающей среды от опасных химических и биологических загрязнений с применением микроорганизмов. Проведенными исследованиями [5] установлено, что наиболее распространенными загрязнениями являются пестициды, горюче-смазочные материалы, препараты бытовой химии и другие загрязнители (ксенобиотики), а также отравляющие вещества. Широко изучены и внедряются биотехнологии для ликвидации последствий разливов нефти. В состав биопрепаратов как правило входят штаммы бактерий (*Pseudomonas* spp., *Rhodococcus* spp., *Acinetobacter* spp. и т.д.), грибов (*Cryosporium* spp., *Phanerochaete* spp., *Aspergillus* spp. и т.д.), микроводорослей (*Chlorella* spp., *Scenedesmus* spp., *Chlamydomonas* spp. и др.), а также сорбенты, удерживающие загрязнение в толще почвы для более эффективного воздействия препарата и контроля распространения разлива.

Более 800 млн. человек в мире «лишены достаточного питания» [2]. Удовлетворение спроса к 2050 г. потребует увеличения производства продуктов питания в мире на 70%. Одним из вариантов решения проблемы является применение методов СБ. Например, при производстве мяса биотехнологическим способом цикл сокращается до четырех недель, исключается необходимость в площадях сельскохозяйственных угодий, снижается себестоимость продукции.

Борьба человечества с онкологическими, аллергологическими заболеваниями, болезнями нервной системы, формирует потребность в своевременном их обнаружении, производстве средств эффективного лечения. Одним из перспективных методов прогрессивного развития медицинской науки с применением технологий СБ является метод «клеточной терапии». Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) – это метод, направленный на активацию собственной иммунной системы организма для уничтожения опухолевых клеток.



Важной вехой в разработке современных лекарственных препаратов стала технология CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), позволяющая редактировать геном. Область применения CRISPR/Cas9 условно делят на три больших направления: в исследовательских целях (например, для изучения роли конкретного гена в развитии заболевания); биотехнологической сфере (например, контроль развития инфекционных заболеваний, общих для человека и животных – малярийного плазмодия и др.); терапии соматических (онкология, наследственные заболевания) и инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатит В и т.д.) [4]. CRISPR/Cas9 превосходит подобные технологии по доступности, точности, скорости проведения, стоимости.

Выводы. Таким образом, развитие СБ обеспечивает прогресс медицинской науки, сельского хозяйства, промышленности, экологии, открывая новые возможности. Эволюция в сфере СБ генерирует широкий спектр двойных технологий, а их использование наряду с прогрессивным влиянием на здоровье, обеспеченность населения доступными продуктами питания, может нести прямые угрозы национальной безопасности. Риски злоупотребления методами СБ не должны ограничивать проведение исследований. При этом выявление возможных угроз СБ требует разработки мер по снижению вероятных негативных последствий применения технологий СБ.

Список литературы:

1. Бурнашев Р.Ф. Роль информационных технологий в развитии современной биоинформатики // *Universum: химия и биология: электронный научный журнал*. 2023. № 8(110). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/itern/15785>.
2. Княгинин В.Н., Липецкая М.С., Санатов Д.В., Тибина Т.Б., Пургин А.С. Синтетическая биология. Серия «Источники новых индустрию». Выпуск 2. 2022. 78 с.
3. Мягкая Н.О., Марочкин Н.А., Норбабаева М.Б. и др. Обзор метода CRISPR/Cas9 для редактирования генома // *Молодой ученый*. 2020. №12(302). С. 81-85. URL: <https://moluch.ru/archive/302/68178/>.
4. Созина И.Д., Данилов А.С. Микробиологическая ремедиация нефтезагрязненных почв // *Записки горного института. Научный журнал*. 2022. С. 260, 297-312. URL: <https://doi.org/10.31897/pmi.2023.8>.
5. ВОЗ: официальный сайт. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/12-07-2021-un-report-pandemic-year-marked-by-spike-in-world-hunger>.
6. Bombelli P., Savanth A., Scarampi A., Rowden S.J.L., Green D.H., Erbe A., E.Astol [et al.] // *Energy&Environmental Science*. 2022. №6. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/EE/d2ee00233g>.



КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗНАМИВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ЛИЦ С ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Рахимов Р.Р.¹, Рахимов Р.А.^{1,2}, Ибадуллаева Н.С.¹

¹Научно-исследовательский институт вирусологии
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных
и паразитарных заболеваний,

²Ташкентская Медицинская Академия,
г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Проводилась оценка клинической эффективности противовирусного препарата занамивир у лиц с иммунодефицитными состояниями. В исследовании вошли 51 пациент, из которых 25 человек применяли базовое лечение в сочетании с занамивиром, тогда как 26 человек применяли только базовое лечение.

Ключевые слова: грипп, занамивир, нейраминидаза, противовирусная терапия, профилактика.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность противовирусного препарата ингибитора нейраминидазы занамивира у лиц с иммунодефицитным состоянием.

Материалы и методы. Для изучения клинической эффективности противовирусного препарата группы ингибиторов нейроминидазы против гриппа были отобраны лица с иммунодефицитными состояниями в количестве 51 пациента, с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп типа А и В» в сезон гриппа и острых респираторных инфекций, выявленные на 2-3 день с начала заболевания в стационаре. По клинико-лабораторным данным грипп протекал у всех больных в среднетяжелой форме. Диагностика грипп осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Основную группу составили 25 больных, получавших базисную терапию и дополнительно препарат занамивир. Контрольную группу составили 26 пациентов, получавших только базисное лечение.

Занамивир назначался по стандартной схеме: по 2 (2×5 мг) ингаляции ежедневно, с помощью нейбулайзера Дисхаклера в течение 5 дней. Базисное лечение состояло из дезинтоксикационной и симптоматической терапии.

Основную группу составили 25 больных, получавших базисную терапию и дополнительно препарат Реленза. Группу сравнения составили 26 человек, получавших только базисное лечение.



Больные обеих групп были рандомизированы по частоте развития симптомов интоксикации и синдромов поражения респираторного тракта в начале заболевания (таблица 1).

Критериями эффективности лечения считались сроки нормализации температуры тела, продолжительности проявления основных симптомов интоксикации и проявлений поражения респираторного тракта, оценка побочных реакций, и развития различных осложнений.

Таблица 1.

Основные симптомы гриппа у лиц с иммунодефицитными состояниями

Симптом/синдром	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=26)		p
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	
Острое начало	25	100,0±0,0	26	100,0±0,0	>0,05
Лихорадка	25	100,0±0,0	26	100,0±0,0	>0,05
Головная боль	23	92,0±9,5	24	92,3±5,3	>0,05
Ретроорбитальные боли	21	84,0±7,5	23	88,4±6,4	>0,05
Слезотечение/фотофобия	19	76,0±8,7	21	80,8±7,9	>0,05
Миалгия/артралгия	19	76,0±8,7	20	76,9±8,4	>0,05
Раздражительность	9	36,0±9,8	11	40,7±9,6	>0,05
Ринофарингит	23	92,0±9,5	24	92,3±5,3	>0,05
Ларинготрахеит	2	8,0±5,5	2	7,7±5,3	>0,05

Результаты и обсуждение. В обеих группах заболевание начиналось остро, с быстрого повышения температуры тела до фебрильных величин и ярко выраженных симптомов интоксикации. Интоксикационный синдром в течение первых трех суток болезни являлся ведущим и преобладал над респираторными явлениями. Лихорадка у больных основной группы продолжалась в среднем на 0,6 суток короче, чем в группе сравнения ($p>0,05$).

В ходе данного исследования был проведен всесторонний анализ клинических симптомов у пациентов. В нашем исследовании было сосредоточено внимание на таких проявлениях, как ретроорбитальные боли. Средние значения для этого симптома составили $5,3±0,2$ в основной группе и $5,8±0,2$ в группе сравнения. Полученное р-значение ($p>0,05$) указывает на отсутствие статистически значимых различий, что подтверждает равную выраженность симптома в обеих выборках. Продолжая исследование, мы проанализировали проявления таких симптомов, как слезотечение и фотофобия. В основной группе среднее значение составило $5,5±0,3$ суток, в то время как в группе сравнения этот по-



казатель достиг $5,9 \pm 0,2$ суток ($p > 0,05$). Данные значения также подтверждают схожесть этих проявлений между группами.

Внимание также было уделено таким симптомам как миалгии и артралгии. Здесь средние значения составили $5,5 \pm 0,2$ суток для основной группы и $6,0 \pm 0,3$ суток для группы сравнения ($p > 0,05$), что дополняет вывод о равной выраженности этих симптомов в обеих выборках, подчеркивая однородность клинического состояния пациентов.

Анализ симптома раздражительности продемонстрировал, что в основной группе среднее значение составило $3,5 \pm 0,4$ суток, в то время как в группе сравнения этот показатель был равен $4,1 \pm 0,4$ суток ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий в проявлениях данного симптома между сравниваемыми группами.

Касаясь симптома ринофарингита, следует отметить, что среднее значение в основной группе составило $8,7 \pm 0,2$ суток, а в контрольной группе – $9,3 \pm 0,3$ суток ($p > 0,05$), здесь также подтверждается равные проявления этого симптома, что добавляет уверенности в выводах о сопоставимости клинических признаков. Наконец, для ларинготрахеита были получены средние значения $7,5 \pm 0,5$ суток для основной группы и $8,3 \pm 0,8$ суток для группы сравнения, что вновь свидетельствует о схожести клинических проявлений в обеих группах, что подчеркивает однородность патологии среди исследуемых пациентов.

Результаты показывают, что в основной группе не зафиксировано случаев острого среднего отита, в то время как в группе сравнения был зарегистрирован один случай данного осложнения, что соответствует 3,8%. Это свидетельствует о том, что у пациентов в основной группе отсутствует этот тип осложнения, что может указывать на более благоприятный клинический исход или более эффективные профилактические меры. Аналогично, острый гнойный бронхит также не был зарегистрирован в основной группе. В группе сравнения был зафиксирован один случай острого гнойного бронхита, что составляет 3,8%. Результаты вновь подчеркивают отсутствие данных осложнений в основной группе пациентов.

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что в основной группе не было зарегистрировано случаев острых средних отитов и острых гнойных бронхитов, что предполагает наличие более благоприятного клинического профиля по сравнению с группой сравнения. Это может иметь важные клинические последствия и требует дальнейшего анализа, чтобы определить возможные факторы, способствующие таким различиям в частоте осложнений.

При применении занамивира каких-либо побочных реакций со стороны дыхательной системы выявлено не было.

Таким образом, при применении противовирусного препарата Реленза при лечении гриппа у лиц с иммунодефицитными состояниями была отмечена тенденция к сокращению сроков продолжительности основных симптомов заболевания. Однако разница была статистически не достоверной.



Однако лица с иммунодефицитными состояниями, заболевшие гриппом, в основном обращались за медицинской помощью только на 2-3 день с начала заболевания, вследствие чего терапию препаратом занамивиром начинали проводить не с начала заболевания, а в более поздние сроки. Вероятно, этим объясняется не выраженная клиническая эффективность противовирусной терапии у больных основной группы. Однако проведенное исследование показало, что даже при достаточно отсроченном применении препарата, он проявляет эффективность в снижении риска постгриппозных осложнений.

Настоящее исследование было направлено на оценку клинической эффективности противовирусного препарата занамивира у лиц с иммунодефицитными состояниями, что является актуальной темой при эпидемии гриппа. Результаты исследования показали, что использование занамивира у пациентов с иммунодефицитами не только не привело к улучшению в сроках нормализации температуры и выраженности основных симптомов, но и способствовало уменьшению числа постгриппозных заболеваний, таких как острый средний отит и острое заболевание.

Сравнение с другими исследованиями подтверждает полученные результаты. В частности, применение противовирусных препаратов у пациентов с ослабленным иммунитетом может привести к более быстрому выздоровлению и снижению цикличности лечения, хотя обнаружение может не вызывать статистической динамики. В других исследованиях, было показано, что раннее начало противовирусной терапии также приводит к подтверждению результатов лечения больных с иммунодефицитом, что согласуется с наблюдениями данных исследований о необходимости раннего обращения за медицинской помощью [2,3,4].

Примечательно, что в данной работе не было зафиксировано случаев серьезных нарушений у основной группы пациентов, что является важным выводом. Это может свидетельствовать о защитном действии занамивира, хотя авторы указывают, что статистически значимые результаты не были достигнуты. Эти данные согласовываются с другими исследованиями, в котором также наблюдалась тенденция к снижению результатов у пациентов при применении противовирусной терапии, однако различия в частоте результатов были незначительными [1,5].

Выводы. В целом, исследование показало, что применение занамивира у пациентов с иммунодефицитными состояниями при возникновении гриппа может способствовать снижению риска развития постгриппозных осложнений. Таким образом, при применении противовирусного препарата ингибитора нейраминидазы занамивира при лечении гриппа у лиц с иммунодефицитными состояниями была отмечена тенденция к сокращению сроков продолжительности основных симптомов заболевания и отсутствие развития осложнений гриппа у больных.



Список литературы:

1. Капранова Н.В., Новикова Т.П. Применение занамивира при появлении гриппа у пациентов с иммунодефицитом // Актуальные проблемы вирусологии. 2020. Т. 56, № 2. С. 89-95.
2. Лебедев И.А., Смирнова М.В. Применение занамивира при возникновении гриппа у пациентов с иммунодефицитом // Российский журнал инфекционных болезней. 2023. Т. 15, № 1. С. 45-52.
3. Малкин А.В. Применение занамивира при появлении гриппа у пациентов с иммунодефицитом: успешный опыт // Российский медицинский журнал. 2021. Т. 28, № 3. С. 45-50.
4. Никитина Е.В., Сидорова Н.А. Эффективность занамивира у пациентов с иммунодефицитом в условиях эпидемии гриппа // Вестник медицинских наук. 2022. Т. 94, № 4. С. 112-118.
5. Савельева Т.А., Костина О.В. Эффективность противовирусной терапии гриппа у пациентов с иммунодефицитными состояниями // Клиническая медицина. 2022. Т. 100, № 5. С. 25-30.

УДК: 616.36-004-022:578.891-07-036-08

**WFA+-M2BP КАК СЫВОРОТОЧНЫЙ МАРКЕР
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА
У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ
ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Рахимова В.Ш.¹, Эгамова И.Н.²

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,

²Научно-исследовательский институт вирусологии

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний,
г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Хронический вирусный гепатит С актуален как во всем мире, так и в Узбекистане. В данной статье описана диагностическая эффективность сывороточного маркера M2BP как неинвазивного метода в диагностике стадийности фиброза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, цирроз печени, фиброз печени, сывороточные маркеры, маркера M2BP, неинвазивная диагностика.



Актуальность. Золотым стандартом оценки стадии фиброза и индекса гистологической активности при циррозах печени остается биопсия печени. Но, несмотря на то что биопсия печени предоставляет исчерпывающую информацию о воспалительно-некротизирующей степени поражения печени, ее использование часто ограничивается инвазивностью и болезненностью. В этой связи становятся актуальными использование неинвазивных методов диагностики фиброза печени. Среди новых методов неинвазивного исследования печени на сегодняшний день приоритетным является определение сывороточных маркеров фиброза печени [2,3,8], таких как, например, агглютинин положительный человеческий белок *Wisteria floribunda* Mac-2 (WFA±M2BP), который может определяться с помощью иммунологических методов диагностики [1,4,5].

Wisteria floribunda агглютинин-положительный белок, связывающий макрофаги-2 (WFA±M2BP), является новым маркером фиброза в сыворотке, и сообщается, что WFA±M2BP при SVR связан с развитием ГЦК [6,7,14].

Агглютинин-положительный Mac-2-связывающий белок глицинии флорибунды (WFA+-M2BP) был предложен в качестве возможного гликобиомаркера для оценки фиброза печени. Mac-2-связывающий белок (M2BP) представляет собой секреторный гликопротеин, который содержит семь N-гликанов на мономер В сыворотке крови [9,10]. мономеров M2BP образуют полимер в форме пончика, который представляет N-гликанов. Было обнаружено, что изменения M2BP происходят во время прогрессирования заболевания печени и фиброза из-за изменений в N-гликозилировании (т.е. сиалировании или удлинении полилактозамина) [11,12,13].

Маркеры в сыворотке крови можно легко и многократно измерять, поэтому считается, что можно повторно оценить состояние печени у больных с циррозом печени с течением времени [14]. В связи с этим внедрение в клиническую практику неинвазивных методов прогнозирования состояния у пациентов с циррозом печени является актуальной задачей, в связи с чем была проделана следующая работа.

Цель исследования. Определить диагностическую эффективность сывороточного маркера фиброза WFA±M2BP в отношении не инвазивной диагностики ранних циррозов печени при хроническом вирусном гепатите С.

Материалы и методы. Нами были проведены исследования для определения возможности практического использования маркера WFA±M2BP для ранней диагностики циррозов печени.

В исследование были включены 120 пациентов клиничко-амбулаторного отделения НИИ вирусологии МЗ РУз, находившихся на лечении в 2017 году. Пациенты с подтвержденным с помощью ПЦР диагнозом хронический гепатит С проходили обследование общеклиническими методами. Степень фиброза печени оценивалась при помощи ультразвукового исследования, а также исследования методом транзитной эластографии (фиброскан). При этом груп-



па тяжелого фиброза (f3) составила 30,0%, группа предцирроза (f3-4) – 20,8%, группа раннего цирроза (f4) составила – 49,2% из общего числа пациентов. В 10% всех пациентов верификацию поражения печени проводили при помощи биопсии печени. Количественное определение сывороточного маркера WFA+-M2BP проводилось на основании антилектинного сендвич ИФА с использованием полностью автоматизированного иммуноанализатора HISCL-2000i (Sysmex, Hyogo, Japan).

Результаты. Все пациенты (n=120) с хроническими гепатитами С и различной степенью фиброза печени были исследованы с целью определения уровня сывороточного M2BPGi. При этом средний уровень маркера составил $6,88 \pm 0,33$ COI, при этом минимальный уровень составил 0,7 COI, а максимальный 13,94 COI (табл. 1).

Таблица 1.

Описательная характеристика показателя M2BPGi (C.O.I.)

M2BPGi, C.O.I.(n=120)		Показатель	Стандартная ошибка
Средняя		6.8821	0.33693
95% Доверительный интервал среднего	Нижняя граница	6.2149	
	Верхняя граница	7.5492	
Медиана		6.9650	
Коэффициент вариации		13.623	
Стандартное отклонение		3.69090	
Минимум		0.70	
Максимум		13.94	
Разброс		13.24	

Полученные результаты конъюгированного WFA+-M2BP пересчитывались по отношению к контрольным образцам с использованием следующей формулы:

Cut-off index

$$(\text{COI}) = \frac{([\text{WFA}^+-\text{M2BP}]_{\text{sample}} - [\text{WFA}^+-\text{M2BP}]_{\text{NC}})}{([\text{WFA}^+-\text{M2BP}]_{\text{PC}} - [\text{WFA}^+-\text{M2BP}]_{\text{NC}})}$$

Где,

$\text{WFA}^+-\text{M2BP}_{\text{sample}}$ – показатель исследуемой сыворотки

$\text{WFA}^+-\text{M2BP}_{\text{NC}}$ – показатель отрицательного контроля

$\text{WFA}^+-\text{M2BP}_{\text{PC}}$ – показатель положительного контроля



При изучении распределения по возрасту показатель M2BPGi не имел ярко выраженных особенностей (Рис 1).

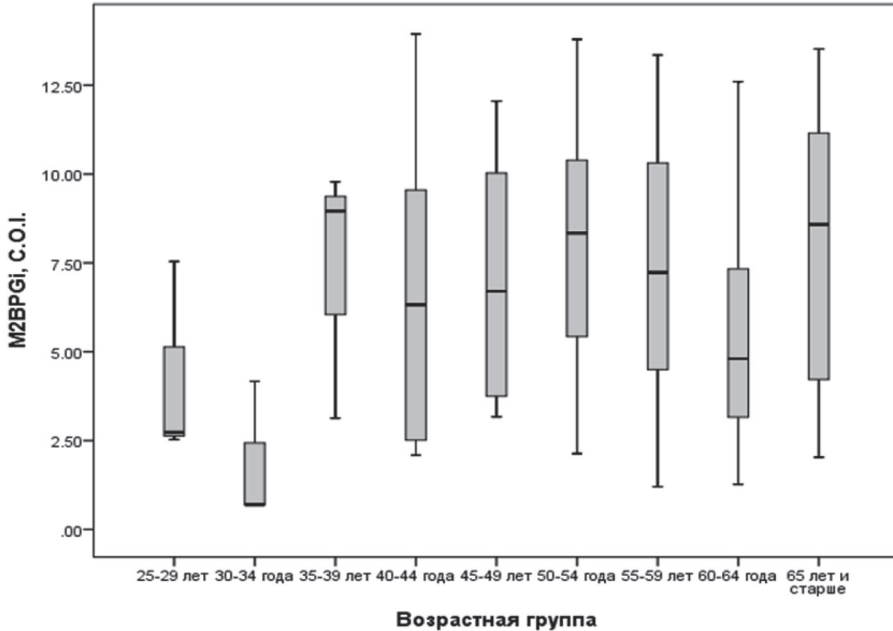


Рис.1.
Возрастное распределение показателя M2BPGi

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квантильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы, имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца

Так, отмечается некоторое увеличение среднего показателя в старших возрастных группах $8,11 \pm 0,84$ COI в возрастной группе 45-49 лет, $7,91 \pm 0,77$ в группе 60-64 года, $7,38 \pm 0,75$ C.O.I. в возрастной группе 50-54 года (Табл. 2).

Но и в относительно молодых группах отмечается высокий уровень показателя, например, в группе 30-34 года показатель M2BPGi составил $7,29 \pm 2,09$ C.O.I. Данное распределение показателя по возрастным группам статистически не значимо ($p=0,054$). Данное указывает на то, что фактор возраста в распределении показателя играет не значительную роль и может не учитываться в дальнейшем анализе.



Таблица 2.

Распределение среднего показателя M2BPGi по возрастным группам

Возрастная группа	Среднее значение (M)	Стандартная ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Минимальное значение	Максимальное значение	p
			Нижняя граница	Верхняя граница			
17-24 года	4.26	1.63	2.7	11.31	2.53	7.54	p=0,054
25-29 лет	1.85	1.15	3.12	6.83	0.70	4.17	
30-34 года	7.29	2.09	1.71	16.29	3.13	9.78	
35-39 лет	6.40	1.25	3.56	9.24	2.09	13.94	
40-44 года	7.02	1.24	4.07	9.97	3.17	12.05	
45-49 лет	8.11	0.84	6.31	9.90	2.13	13.79	
50-54 года	7.38	0.75	5.84	8.93	1.20	13.35	
55-59 лет	5.56	0.61	4.30	6.83	1.27	12.60	
60-64 года	7.91	0.77	6.31	9.51	2.03	13.52	
65 лет и старше	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94	
Всего	4.26	1.63	2.77	11.31	2.53	7.54	

При изучении влияния пола пациентов на показатель M2BPGi было установлено, что средний показатель по полу сопоставим и составляет $6,62 \pm 0,44$ С.О.И. у женщин и $7,29 \pm 0,52$ С.О.И. у мужчин (табл. 3). Разница между показателями не имеет статистической значимости ($p=0,34$).

Таблица 3.

Распределение среднего показателя M2BPGi по возрастным группам

	Среднее значение (M)	Стандартная ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Минимальное значение	Максимальное значение	P
			Нижняя граница	Верхняя граница			
Женщины	6.62	0.44	5.74	7.50	1.20	13.79	p=0,34
Мужчины	7.29	0.52	6.24	8.33	0.70	13.94	
Всего	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94	



С целью оценки диагностической эффективности использования маркера на основе линейной регрессии, были проведены сравнительные испытания среди пациентов с различной степенью фиброза f3, f3-4 и f4 (Рис. 2). Группа тяжелого фиброза (f3) составила $30,0 \pm 4,1\%$, группа предцирроза (f3-4) – $20,8 \pm 3,6\%$, группа раннего цирроза (f4) составила – $49,2 \pm 4,5\%$.



Рис. 4.2.
Долевое (%) распределение форм фиброза

Примечание: f3, f3-4, f4 – степени фибротического поражения печени

Для определения корреляционной связи между показателями уровня серологических маркеров фиброза и степенью фиброза было проведено статистическое сравнение показателей фиброза в группе предцирроза в сравнении с другими группами, с учетом роли смешивающих факторов в модели логистической регрессии.

В различных группах цирроза отмечались различные уровни M2BPGi (табл. 4). Так в группе тяжелого (развитого) фиброза показатель M2BPGi составил $3,48 \pm 0,30$ С.О.И., в группе предцирроза этот показатель был установлен на уровне $5,68 \pm 0,39$, а в группе раннего цирроза этот показатель составил уже $9,46 \pm 0,40$. АНОВА тест показывает наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$).



Таблица 4.

Показатель M2BPGi (C.O.I.) по группам фиброза

Группы фиброза	Кол-во	COI (M)	Стандарт. Ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Minimum	Maximum
				Нижняя граница	Верхняя граница		
Тяжелый фиброз(f3) *	36	3.48	0.30	2.86	4.10	1.27	8.59
Предцирроз(f3-4) *	25	5.68	0.39	4.87	6.49	1.20	9.73
Ранний цирроз(f4) **	58	9.46	0.40	8.65	10.27	0.70	13.94
Всего	119	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94

Примечание: * достоверность различий между группами f3 и f3-4 $p=0.004$

** достоверность различий между группами f3 и f4, f3-4 и f4 $p<0.001$

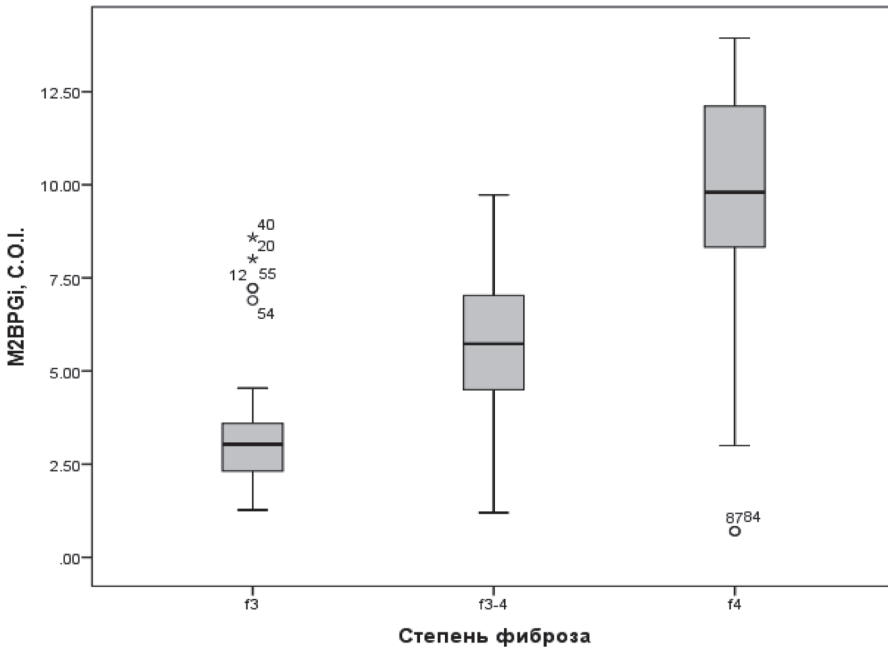


Рис. 4.3.

Распределение показателя M2BPGi (C.O.I.) по группам фиброза с указанием 25% и 75% квантилей и 95% доверительного интервала

Примечание: * достоверность различий между группами f3 и f3-4 $p=0.004$;

** достоверность различий между группами f3 и f4, f3-4 и f4 $p<0.001$



Таким образом, отмечается ярко выраженная тенденция в динамике увеличения и зависимости показателя M2BPGi от степени фиброза (Рис. 3). Статистически значимо показатели различались между группами тяжелого фиброза и предцирроз на уровне $p=0.004$, и между группами тяжелого фиброза и предцирроз и раннего цирроза $p<0.001$.

Так, в группе тяжелых фиброзов f3 95% разброс показателя M2BPGi варьировал в пределах от 2,86 до 4,1 С.О.И. В группе f3-4 M2BPGi варьировал в пределах 4,87-6,49 и в группе ранних циррозов в пределах 8,6-10,2 С.О.И. Медиана в группе f3 составила 3,03, в группе f3-4 5,7, и в группе f4 9.8 С.О.И.

Необходимо также отметить, что во взаимосвязи клинических проявлений фиброза печени и показателя M2BPGi такие факторы, как пол и возраст пациента, не оказывают какого-либо влияния. Показатель M2BPGi напрямую коррелирует со степенью поражения печени и особенно выражен в выявлении предциррозного состояния, с уровнем показателя 2,86 СОИ.

Выводы. В нашем исследовании уровень M2BPGi в сыворотке достоверно коррелировал со стадией фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С. Преимуществами оценки фиброза печени с помощью M2BPGi являются его специфичность к печени, высокая диагностическая точность и хорошая воспроизводимость. Не было обнаружено корреляции между уровнем M2BPGi в сыворотке с возрастом и полом.

Таким образом, выявленные статистически значимые показатели, ярко выраженная тенденция указывают на информативность показателя, а выявленные 95% пределы могут использоваться в качестве критериев для классификации групп поражения печени. Показатель M2BPGi напрямую коррелирует со степенью поражения печени.

Список литературы:

1. Эгамова И.Н., Рахмова В.Ш., Ярмухамедова Н.А., Волкова Н.Н. / *современные методы определения фиброза печени// Достижения науки и образования ISSN: 2413-2071 2020. № 7 (61). С. 39-42.*
2. Atsushi K., Yuzuru I., Yasuhito T., Kiyoaki I., Atsushi M., Satoru S. [et al.] *A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis // Scientific Reports. 2013. Vol. 3, № 1065.*
3. Ching-I Huang, Chung-Feng Huang, Ming-Lun Yeh, Yi-Hung Lin, Po-Cheng Liang, Meng-Hsuan Hseih [et al.] *Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein expression predicts disease severity in chronic hepatitis C patients // Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2017. № 33(8). P. 394-399.*



4. Inoue T., Tsuzuki Y., Iio E., Shinkai N., Matsunami K., Fujiwara K. [et al.] *Clinical Evaluation of Hepatocarcinogenesis and Outcome Using a Novel Glycobiomarker Wisteria floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein (WFA+-M2BP) in Chronic Hepatitis C with Advanced Fibrosis // Jpn. J. Infect. Dis.* 2018. № 71(3). P. 177-183. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.459.
5. Ishida H., Suetsugu A., Nakamura M., Tauchi R., Nakayama J., Katano Y. [et al.] *Change in Serum Levels of New Hepatic Fibrosis Marker “Mac-2 Binding Protein Glycosylation isomer (M2BPGi)” in Patients with Chronic Hepatitis C during the Treatment of Pegylated Interferon and Ribavirin // Rinsho Byori.* 2015. № 63(8). P. 901-906.
6. Koji Fujita, Noriyuki Kuroda, Asahiro Morishita, Kyoko Oura, Tomoko Tadokoro, Takako Nomura, et al. *Fibrosis staging using direct serum biomarkers is influenced by hepatitis activity grading in hepatitis C virus infection // J. Clin. Med.* 2018. № 7(9). P. 267. DOI: 10.3390/jcm7090267.
7. Kuno A. et al. *A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. Sci. Rep.* 3, 1065 (2013).
8. Lung-Yi Mak, Danny Ka-Ho Wong, Ka-Shing Cheung, Wai-Kay Seto, Ching-Lung Lai and Man-Fung Yuen. *Role of serum M2BPGi levels on diagnosing significant liver fibrosis and cirrhosis in treated patients with chronic hepatitis B virus infection. Clinical and Translational Gastroenterology.* 2018. № 9(6). P. 163. DOI: 10.1038/s41424-018-0020-9.
9. Ming-Yu Zhu, Pei-Zhan Chen, Jing Li, De-Min Yu, Dao Huang, Xue-Juan Zhu, et al. *Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon- α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. J. Med. Virol.* 2018. № 90(4). P. 721–729. DOI:10.1002/jmv.25010.
10. Nagata H., Nakagawa M., Nishimura-Sakurai Y., Asano Y., Tsunoda T., Miyoshi M., et al. *Serial measurement of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein is useful for predicting liver fibrosis and the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with IFN-based and IFN-free therapy. Hepatol Int.* 2016 Nov. № 10(6). P. 956-964.
11. Narimatsu H. *Development of M2BPGi: A novel fibrosis serum glyco-biomarker for chronic hepatitis/cirrhosis diagnostics. Expert Rev. Proteomics* 12, P. 683–693. <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1084874> (2015).review. 2018. №. 5-6.
12. Toyoda H., Kumada T., Tada T., Kaneoka Y., Maeda A., Korenaga M., et al. *Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. Liver Int.* 2015. 36. P. 293–301.



13. Ura K., Furusyo N., Ogawa E., Hayashi T., Mukae H., Shimizu M., et al. Serum WFA (+) -M2BP is a non-invasive liver fibrosis marker that can predict the efficacy of direct-acting anti-viral-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016. 43(1). P. 114-124. DOI: 10.1111/apt.13431.
14. Weber A., Boege Y., Reisinger F. & Heikenwalder, M. Chronic liver inflammation and hepatocellular carcinoma: persistence matters. *Swiss Med. Wkly.* 141, w13197 (2011).
15. Zou X., Zhu M., Yu D.M., Li W., Zhang D.H., Lu. F.J. [et al.] Serum WFA+ -M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int.* 2017. № 37(1). P. 35-44. DOI: 10.1111/liv.13188.

УДК: 616.98:578.834.1:577.12:612.017.1

ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ-1 В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Рахимова В.Ш.¹, Казакова Е.И.², Бригида К.С.², Ибадуллаева Н.С.²

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,

²Научно-исследовательский институт вирусологии

Республиканского специализированного научно-практического

медицинского центра эпидемиологии, микробиологии,

инфекционных и паразитарных заболеваний,

г. Ташкент, Узбекистан

Введение. За последнее десятилетие антиретровирусная терапия (АРВТ) стала единственной терпией ВИЧ-инфицированных пациентов и позволила спасти жизнь десяткам миллионов людей. По состоянию на конец декабря 2022 г. доступ к АРТ имели 29,8 миллиона человек, что на 7,7 миллиона больше, чем в 2010 г. Но пожизненное применение АРВТ сопровождается формированием устойчивости ВИЧ к лекарственным препаратам, масштабы которой в последние годы неуклонно растут.

Устойчивость ВИЧ к лекарственным препаратам вызвана изменениями в генетической структуре ВИЧ, влияющими на способность препаратов блокировать репликацию вируса. Риск развития устойчивости к лекарственным препаратам может поставить под угрозу эффективность препаратов, используемых для терапии ВИЧ, что приведет к росту числа ВИЧ-ассоциированной заболеваемости и смертности [2,3,4].



Мутации лекарственной устойчивости уменьшают восприимчивость вируса к отдельным АРВ-препаратам, и продолжающаяся репликация вируса в присутствии АРВ-препаратов может приводить к накоплению дополнительных мутаций резистентности [5]. Растущая генетическая диверсификация ВИЧ представляет собой одну из наиболее серьезных проблем в терапии ВИЧ. В 2017-19 годах для изучения распространенности первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Республике Узбекистан было исследовано 180 образцов крови от взрослых пациентов, ранее не получавших лечение. Результаты генотипирования ВИЧ-1 и оценки лекарственной устойчивости сравнивались с результатами аналогичного исследования, проведенного в 2015-16 гг. Пациенты для двух исследований пропорционально собраны из 15 клиник, расположенных по всей стране.

Цель исследования. Сравнить уровень мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди АРТ-наивных пациентов, включенных в исследования 2015-16 и 2017-19 гг.

Материалы и методы. Всего было изучено 367 последовательностей, полученных от АРТ-наивных пациентов (из них 158 – из образцов исследования 2017-2019 гг., 209 – из исследования 2015-16 гг.). Тестирование на лекарственную устойчивость ВИЧ проводилось методом секвенирования, с использованием диагностических тест-систем HIV-Resist-Seq, производства ФБУН ЦНИИ Роспотребнадзора, Россия. Затем был проведен филогенетический анализ подтипа ВИЧ-1. Оценка наличия мутаций проведена с помощью базы мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 Стэндфордского Университета.

Результаты и обсуждение. Общая распространенность мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в 2015-16 и 2017-19 гг. составила 3,8% и 2,8% соответственно. Структура мутаций лекарственной устойчивости при этом существенно не изменилась: непалиморфная мутация K103N наиболее характерная для ННИОТ и снижающая чувствительность к невирапину и эфавиренцу встречалась у 2,5% больных; мутации M41L и K65R (снижающие чувствительность к тенофовиру, абакавиру и диданозину), а также M184I (избирательная мутация к ламивудину и эмтрицитабину снижающая чувствительность к этим препаратам более чем в 100 раз), наблюдаемые для класса препаратов НИОТ встречались в единичных случаях. Мутация M46L, обнаруженная для класса препаратов ингибиторов протеазы (ассоциирована со сниженной восприимчивостью к атазанавиру, фосампренавиру, индинавиру, лопинавиру и нелфинавиру) встречалась в 1% случаев. При этом стоит отметить благоприятный прогноз, что у ни у одного пациента не наблюдалось мутаций лекарственной устойчивости сразу к трем группам препаратов.

Для определения наличия мутаций лекарственной устойчивости также проводилось генотипирование полученных нуклеотидных последовательностей. Определение генотипа ВИЧ-1 имеет значение для оценки лекарственной устойчивости вируса, так как некоторые мутации являются характеристическими и не учитываются при определенных субтипах. Генотипический пейзаж



при сравнении двух исследований видоизменился. В 2015-16 гг. частота встречаемости субтипов ВИЧ-1 среди исследуемых пациентов составляла 55,0% CRF_02AG субтип, 37,3% субтип А6, 1,4% субтипа В, 0,5% субтипа С и 5,8% рекомбинантных форм. В 2017-19 гг. частота подтипов составила 48,7% для субтипа А6, 38,6% для субтипа CRF_02AG, 1,3% для субтипа С, 0,6% для субтипа G, 0,6% для субтипа В и 10,2% для рекомбинантных форм.

Выводы. Сравнительная оценка результатов исследований, проведенных в НИИ Вирусологии в 2015-16 гг. и 2017-19 гг., показала допороговый уровень первичной лекарственной устойчивости в Республике Узбекистан. Порог, после прохождения которого необходимо внедрение процедуры определения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 всем пациентам, вступающим в терапию, составляет 5% [6]. Распространенность мутаций резистентности, в сравниваемых исследованиях достаточно низкая, однако требуется дальнейшее изучение уровня наличия мутаций среди пациентов, не имевших опыт терапии. Исследование лекарственной устойчивости ВИЧ среди АРТ-наивных пациентов является важным для общественного прогноза эффективности использования первой линии терапии.

По результатам сравнения исследований 2015-16 гг. и 2017-19 гг. наблюдается изменение генотипического пейзажа. Циркулирующая рекомбинантная форма CRF_02AG долгое время была самой распространенной в Узбекистане. Увеличение встречаемости субгенотипа А6 по сравнению с CRF_02AG может быть связано с увеличением мобильности населения, поскольку генотип А6 наиболее распространен в соседних странах. Также наблюдается увеличение встречаемости уникальных рекомбинантных форм с 5,8% в 2015-16 гг. до 10,2% в 2017-19 гг. Данное явление связано с уникальной ситуацией циркуляции двух различных субтипов вируса на территории Республики.

Список литературы:

1. *Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. 2012.* URL: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf
2. *UNAIDS DATA, 2020. Reference.* URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf
3. *World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance, July 2017.* URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550055>
4. *World Health Organization. Surveillance of HIV Drug Resistance in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (Pre-treatment HIV Drug Resistance). Concept Note. March 2014.* URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507196>.
5. *World Health Organization.* URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hiv-drug-resistance>.



РАЗРАБОТКА ПЦР-МЕТОДА РОДОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ КОМАРОВ (DIPTERA: CULICIDAE)

Романенко В.А., Арюков А.Р., Гудков Р.В., Соловьев А.И.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Комары (Diptera: Culicidae) служат специфическими переносчиками целого ряда социально значимых трансмиссивных инфекций. Основным методом идентификации членистоногих до настоящего времени служит их морфологическое исследование. Этот метод связан со значительными трудозатратами и требует высокой квалификации исполнителя. С целью эпидемиологического мониторинга за трансмиссивными инфекциями целесообразно применение методов молекулярно-генетического анализа обеспечивающих быструю идентификацию комаров-переносчиков при проведении массовых обследований в эпидемических очагах. В настоящее время методы молекулярно-генетической идентификации не имеют широкого распространения в связи с отсутствием соответствующих диагностических наборов.

Цель исследования. На основе технологии полимеразной цепной реакции разработать диагностические тест-системы для родовой идентификации комаров (Diptera: Culicidae), обеспечивающих перенос возбудителей малярии, лихорадки денге и других социально значимых трансмиссивных инфекций. Оценку эффективности разработанных методов проводили на основании анализа биологических проб от комаров (Diptera: Culicidae), собранных в двух регионах Южного Вьетнама. Сравнительный анализ результатов морфологической идентификации 188 проб членистоногих с результатами, полученными с помощью разработанных тест-систем, выявил отсутствие ложноположительных результатов и низкую долю ложноотрицательных результатов, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности разработанных методов.

Ключевые слова: эпидемиологический анализ, комары (Diptera: Culicidae), трансмиссивные инфекции, малярия, лихорадка денге, Социалистическая Республика Вьетнам.

Введение. Трансмиссивные болезни оказывают значительное влияние на заболеваемость в субрегионе Большого Меконга (GMS) (Jones et al. 2008; Nii and Rueda 2013), где малярия, лихорадка денге и японский энцефалит (ЯЭ) являются основными угрозами общественному здравоохранению (Solomon et al. 2003; Hewitt et al. 2013; Undurraga et al. 2013). Во Вьетнаме значительную роль в передаче малярии играют комары *Anopheles dirus* Peyton and Harrison и



An. minimus Theobald (Sanh et al. 2008; Do Manh et al. 2010; Hii and Rueda 2013; Edwards et al. 2019). В то же время такие виды, как *An. maculatus* Theobald, *An. aconitus* Dönitz, *An. philippinensis* Ludlow, *An. sawadwongporni* Rattanakulikul and Green, *An. sinensis* Wiedemann, а также представители группы *An. hircanus* были идентифицированы как вторичные переносчики малярии (ВОЗ 2007; Do Manh et al. 2010; Hii and Rueda 2013). Тем не менее, роль этих видов членистоногих в передаче малярии во Вьетнаме остается до конца не выясненной. Особую сложность представляет видовая идентификация переносчиков, что существенно ограничивает изучение различий в их поведении, особенностях питания и географического распространения, а также роль в формировании устойчивых очагов малярийной инфекции (Hii and Rueda 2013).

Ошибки идентификации различных видов комаров во многом обусловлены схожестью их основных морфологических характеристик. Поэтому в сочетании с морфологическим анализом в качестве взаимодополняющих подходов для точной видовой идентификации переносчиков используются методы молекулярно-генетического анализа (на основе технологии ПЦР, а также секвенирование ДНК).

Цель исследования. На основе методики полимеразной цепной реакции разработать тест-системы для идентификации основных групп комаров (Diptera: Culicidae).

Материалы и методы. Биологические пробы в количестве 188 образцов были получены от комаров, собранных в двух провинциях Южного Вьетнама: Кан Зьо (прибрежная низменность в дельте рек Донгнай и Сайгон), а также территория заповедника Бу За Мап провинции Бинь Фьюк. Сбор насекомых проводился в местах обитания взрослых особей и личиночных стадий. Всего собрано 123 имаго и 65 личинок комаров.

Морфологическая идентификация осуществлялась на основании общепринятых критериев с использованием стандартных ключей.

Пробоподготовка осуществлялась фенол-хлороформным методом в соответствии с общепринятой методикой (Sambrook J, Russell DW. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. CSH Protoc. 2006 Jun 1; 2006(1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455. PMID: 22485786).

Аmplификация ДНК проводилась при помощи амплификатора CFX96. Реакционная смесь для проведения рутинной ПЦР 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 мМ; Taq-ДНК-полимераза (НПО «СибЭнзим», Россия) – 0,2 мкл, 1 U, матрица выделенной ДНК – 1 мкл. Количество циклов амплификации и режимы проведения амплификации для каждого этапа исследования (начальная денатурация, основная денатурация, отжиг праймеров, элонгация, финальная элонгация) подбирались индивидуально. Продукты



амплификации разделялись посредством электрофореза на 2% агарозном геле с использованием электрофоретической камеры Sub-Cell GT. В работе использовалась агароза LE (Termofisher), разведенная на TBE буфере с добавлением этидия бромида (biotechnology Grade). Размер амплифицированных участков ДНК оценивался с помощью стандартных маркеров длин ДНК (100 bp и 50+ bp DNA Ladder). Учет результатов электрофореза осуществлялся с помощью трансиллюминатора Vilber Lourmat ECX-20M. Результаты фиксировались с помощью системы гель-документации.

Результаты и обсуждение. Для подбора идентификационных праймеров для создания проектов тест-систем для видовой и родовой идентификации переносчиков возбудителя малярии, были проанализированы полногеномные сиквенсы исследуемых организмов с использованием международной базы генетических данных NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Для идентификации видовой принадлежности комаров рода *Anopheles* была выбрана высоко консервативная последовательность рибосомальной 16S РНК, которая характеризуется крайне низким уровнем внутривидовой индивидуальной изменчивости, наличием четко выраженного межвидового и межродового полиморфизма.

Последовательность, кодирующая 16S рибосомальную РНК у комаров локализуется на митохондриальной ДНК (рис.1).



Рис.1.
Ген рибосомальной 16S РНК (локализация в геноме)



Первым этапом идентификации видовой принадлежности комаров рода *Anopheles* является дифференциальное отделение комаров рода *Anopheles* от комаров рода *Aedes* и комаров рода *Culex*, то есть межродовая идентификация. Поиск точек межродовой идентификации осуществляли с помощью программного инструмента MEGA 6.06, используя сиквенс 16S рибосомальной РНК.

С целью межродовой идентификации были разработаны родоспецифичные праймеры комплементарно отжигающиеся на выбранные входе проведения анализа локусы межродового различия (табл. 1).

Таблица 1.

Родоспецифичные праймеры для идентификации родовой принадлежности комаров родов *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*

Род	Праймеры	Т. отжига
<i>Anopheles</i> ssp.	F: GAATGGTTGAATGAGATATATACT R: CTTTTTATCGATATGAACTCTCT	57
<i>Culex</i> ssp.	F: AATAAAAAATTTTATTTGGGGTGA R: TTTTGTTCGATATGAACTCTAA	60
<i>Aedes</i> ssp.	F: TGGTTGAATGAGATATATACTGTC R: CAAATATTCATATATTAATGTAATAAATAA	59

Праймеры подобраны таким образом, что последние два нуклеотида праймера R комплементарны последовательности в геноме комаров рода *Anopheles* и не комплементарны аналогичным последовательностям в геномах комаров родов *Culex* и *Aedes*, поэтому отжиг и амплификация не происходит (рис.2).

По такому же принципу осуществляется родовая идентификация комаров родов *Culex* и *Aedes*.

Подбор оптимальных температур отжига для каждой пары праймеров, а также оптимизация условий проведения амплификации для родовой идентификации комаров проводилась методом рутинной ПЦР на амплификаторе BioRad C1000.

Идентификация результатов осуществлялась методом гель-электрофореза в 2% агарозном геле с последующей визуализацией в системе геледокументации (рис.3).

Родоспецифичные праймеры для проекта тест-систем были разработаны таким образом, что могут быть использованы для родовой идентификации комаров как методом рутинной ПЦР, так и методом ПЦР в реальном времени



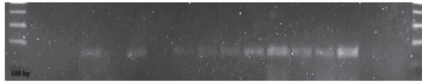
```
AAATGTAAGTTAGTTTATGTTATTTTATTTAATGAATAGTTTAAATTAATAAATAAA  
TAAAATATATTTTTAAGGGATGAGCTTTAAAATAAAATTTTTAAATTTTTTATAAT  
TTTAT  
CTTTTTATCGATATGAACTCTCT  
GAAAAAATAGCTATACTTGAGAGTAAATAATATAAGCTTAAAAATAGCTATTA  
TTAATAAAATTTGTTATAATTTATTTTTTAAATAAAAGTATTTAAATTTAAATTA  
TATTTATGTAATAATTTAAATTTAATAATAAAAAATTTAGTAATTATGATAAAATTA  
GTATATT a)  
AAATTAAGTTAGTTTATGTTTATTTTATTTAATTAATAGTTTAAATTAATAAATAAATAAATTAATTTT  
AAGGGATGAGCTTTAAAATAAAATTTTTAAATTTTTTATAATTTTTAT  
CTTTTTATCGATATGAACTCTCT  
GAAAAAATAGCTATACTTGAGAGTAAATAATATAAGCTTAAAAATAGCTATTTAATAAAATTTGTT  
ATAATTTATTTTTTAAATAAAATTTTAAATTTAAATTTAATTTAATAAATTTAAATTTAATAAT  
AAAAATTTAGTAATTATGATAAAATTAATATT b)  
AAATTAAGTTAGTTTATGTTTATTTTATTTAATTAATAGTTTAAATTAATAAATAAATAAATAA  
AATTAATTTTAAAGGGATGAGCTTTAAAATAAAATTTTTAAATTTTTTATAATTTTAT  
CTTTTTATCGATATGAACTCTCT  
GAAAAAATAGCTATACTTGAGAGTAAATAATATAAGCTTAAAAATAGCTATTTAATAA  
TAAATTTGTTATAATTTATTTTTTAAATAAAATTTAATTTAAATTTAAATTTAATTTAT  
AAAAATTTAAATTTAATAATAAAAAATTTAGTAATTATGATAAAATTAATGATATT c)
```

Рис.2.

Родовая идентификация комаров с помощью родоспецифичных праймеров:

a) *Anopheles*; b) *Culex*; c) *Aedes*

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 M



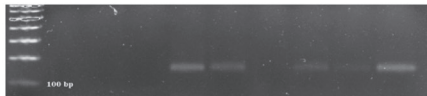
Родовая идентификация. 3, 5, 7-14 – род *Culex*

M 1 2 3 4 5 6 7 8 M



Родовая идентификация. 1,2 – род *Anopheles*

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9



Родовая идентификация. 4, 5, 7, 8, 9 – род *Aedes*

Рис.3.

Идентификация принадлежности комаров к родам *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*.

Наличие бэндов на электрофореграмме показывает принадлежность образца к одному из трех идентифицируемых родов



(идентификация образца проводится по накоплению продукта амплификации, окрашенного интеркалирующим флюоресцентным красителем SYBR Green).

В ходе исследования 188 образцов совпадения результатов морфологической и молекулярно-генетической идентификации родов комаров (Diptera: Culicidae) были выявлены в 97,34% случаев. Ложноположительные результаты не отмечались. Ложноотрицательные результаты, полученные с помощью разработанного метода (5 проб) были обусловлены низкой концентрацией ДНК вследствие ошибок в ходе пробоподготовки. Для повышения точности методики целесообразно проведение контрольного определения концентрации ДНК перед амплификацией проб.

Выводы. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что разработанные методики обладают дискриминационной способностью в отношении генотипов основных групп комаров (Diptera: Culicidae) – наиболее эффективных переносчиков возбудителей малярии и вируса лихорадки денге. Разработанные методики могут использоваться в целях эпидемиологического надзора за малярией, лихорадкой денге и другими социально значимыми трансмиссивными инфекциями, распространяемыми комарами (Diptera: Culicidae) в условиях Юго-Восточной Азии.

Список литературы:

1. *Малярийные комары и борьба с ними на территории Российской Федерации: Методические указания.* М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. 56 с.
2. Silver J. B. *Mosquito ecology, Field sampling methods.* Springer P.O. Box 17, 3300 AA Dordrecht, The Netherlands. ISBN 978-1-4020-6665-8 (HB) / ISBN 978-1-4020-6666-5 (e-book).
3. Swei A, Couper LI, Coffey LL, Kapan D, Bennett S. *Patterns, Drivers, and Challenges of Vector-Borne Disease Emergence. Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020. № 20(3). P.159-170. DOI: 10.1089/vbz.2018.2432. PMID: 31800374; PMCID: PMC7640753.
4. Gubler DJ. *Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21(st) Century. Trop Med Health.* 2011. № 39(4 Suppl). P. 3-11. DOI: 10.2149/tmh.2011-S05. PMID: 22500131; PMCID: PMC3317603.
5. Tolle MA. *Mosquito-borne diseases. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2009. № 39(4) P. 97-140. DOI: 10.1016/j.cppeds.2009.01.001. PMID: 19327647.
6. *World Health Organization Vector-Borne Diseases.* [(accessed on 27 September 2024)]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>.



ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ: ОБЗОР И АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Сидорчук С.Н., Козлов К.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Воспалительные поражения лимфоидной ткани ротоглотки являются распространенным проявлением различных заболеваний и составляют примерно до 5% обращений за медицинской помощью. Острый тонзиллит является клиническим диагнозом, но в то же время, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ), может быть нозологической формой. Данное заболевание отечественной школой инфекционистов традиционно трактовалось как бактериальное поражение миндалин преимущественно стрептококковой этиологии (ангина). В то же время результат вирусного поражения миндалин рассматривался в контексте подходов к диагностике и лечению острых респираторных заболеваний. С переходом на МКБ главным критерием становится этиология острого тонзиллита: стрептококковая и не стрептококковая, с акцентом на вирусный генез данной патологии. В мире издано множество клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с данной патологией. В нашей стране в 2021 г. экспертами переработаны клинические рекомендации (КР 306) по лечению острого тонзиллита и фарингита (острого тонзиллофарингита), которые готовились к обновлению в 2024 г. Однако подход к лечению больных в реальной практике не меняется в лучшую сторону.

Цель исследования. Сравнение современных международных рекомендаций по лечению острого тонзиллита (фарингита).

В результате описательного сравнения можно выделить три группы руководств: одна группа поддерживает целесообразность назначения антибактериальных препаратов для санации от β -гемолитического стрептококка группы А с целью профилактики острой ревматической лихорадки (ОРЛ); вторая считает острый тонзиллит само разрешающимся заболеванием, рекомендуя антибиотики только в отдельных случаях; третья группа признает другую стратегию в зависимости от риска ОРЛ у каждого пациента.

Основными проблемными вопросами остаются: существующая терминология, клиническая оценка заболевания, доступность и эффективность лабораторных тестов, критерии назначения и схемы антибактериальной терапии, продолжительность лечения.



Ключевые слова: острый тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит, боль в горле, синдром, нозологическая форма, ангина, острое респираторное заболевание, β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), диагностика, антибактериальная терапия, клинические рекомендации.

Введение. Данные о популяционной частоте острого тонзиллита (ОТ) в зарубежной и отечественной литературе немногочисленные и противоречивые. Считается, что воспалительные поражения лимфоидной ткани ротоглотки составляют примерно до 5% обращений за медицинской помощью. Острый тонзиллит является ведущим синдромом, определяющим нозологическую форму или патологический процесс в небных миндалинах, и в совокупности других синдромов формирует полную клиническую картину инфекционного заболевания. Широкий круг специалистов, в первую очередь врачи первичного звена здравоохранения, сталкиваются с трудностями при проведении дифференциальной диагностики поражения лимфоидной ткани ротоглотки.

К традиционному подходу в оценке клинических проявлений бактериальной этиологии (стрептококковой прежде всего) с выявлением изолированного поражения небных миндалин (с гнойным экссудатом), без вовлечения в воспалительный процесс других отделов респираторного тракта; фебрильной лихорадки; углочелюстного лимфаденита, а также нейтрофильного лейкоцитоза, как и к другим маркерам воспаления, в настоящее время предлагается относиться критически. Существующие клинические ориентирочные шкалы для оценки вероятности стрептококковой инфекции – это попытка унифицировать клинико-эпидемиологический алгоритм, предназначенный, прежде всего, для врачей общей практики.

Несколько десятилетий назад большинство случаев данного заболевания были обусловлены β -гемолитическим стрептококком (*Streptococcus pyogenes*) группы А (БГСА) (70-80%), *Staphylococcus aureus* (20-30%) или их ассоциациями. В настоящее время отмечается значительное снижение роли БГСА. Этиологические методы диагностики, такие как бактериологический посев, иммунохроматографический метод и полимеразно-цепная реакция чаще недоступны на догоспитальном этапе в качестве диагностических инструментов.

В мире опубликовано множество клинических рекомендаций (руководств) по тактике ведения пациентов с болью в горле, острым тонзиллитом (фарингитом), в том числе стрептококковой этиологии, а также инфекциями верхних дыхательных путей (табл. 1). В нашей стране экспертами, прежде всего, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов и Союзом педиатров России в 2021 г. переработаны клинические рекомендации (КР-306) по лечению острого тонзиллита и фарингита (острого тонзиллофарингита (ОТФ)), которые в 2024 году готовились к обновлению. Существующие отечественные и зарубежные рекомендации не идеальны и имеют разночтения по вопросам



терминологии, классификации, подходам к клинической и лабораторной диагностике, а также по принципам терапии.

Цель исследования. Оценка действующих клинических рекомендаций, разработанных на национальном уровне по диагностике и лечению ОТ. Обзор рекомендаций (руководств) выполнен с позиции ключевых вопросов – определения этиологии; особенностей дифференциальной и доступности лабораторной диагностики, возможных осложнений, вариантов профилактики и терапии, а также последующего обсуждения стратегии междисциплинарного подхода с целью улучшения результатов лечения ОТ с учетом настороженности в отношении инвазивных форм стрептококковой инфекции группы А [9].

Материалы и методы. Был проведен поиск литературы в базе данных Medline, используя PubMed в период с 2009 по 2024 год, по ключевым словам, клинических рекомендаций (руководств), касающихся диагностики и лечения ОТ, в том числе стрептококковой этиологии. На втором этапе был проанализирован и обобщен опыт по диагностике и лечению пациентам данной патологии, определены общие недостатки, проблемные и нерешенные вопросы, намечены возможные пути их устранения.

Результаты и обсуждение. Рассмотрены Российские клинические рекомендации (КР 306, КР 724/1, КР 664) [2-4], а также 18 международных руководств: 8 из европейских стран (Германия, Великобритания, Нидерланды, Испания, Финляндия, Италия, Франция), включая рекомендации Европейского общества клинических микробиологов и инфекционистов (ЕССМID); 5 из США, а также из Канады, Чили, Австралии, Новой Зеландии, и ВОЗ [8, 10].

В качестве объекта существующих клинических рекомендаций (руководств) выступает клинический признак «боль в горле» (sore throat). При этом широко используются взаимозаменяемые термины «фарингит» и «тонзиллофарингит». На наш взгляд, подобное смешение понятий, которое в последние годы стало встречаться, к сожалению, и в отечественных источниках, представляется не совсем корректным с учетом различий этиопатогенеза и патоморфологии, принципов клинической дифференциальной диагностики, а также практических подходов к терапии. В определенной степени можно согласиться с термином «тонзиллофарингит» с учетом возможного сочетания воспаления лимфоидной ткани миндалин (преимущественно небных) и лимфоидных образований слизистой оболочки задней стенки глотки, особенно в педиатрической практике, что собственно и нашло отражение в КР 306. В тоже время вести речь о поражении миндалин, протекающем в рамках состояния, которое диагностируется как «фарингит», представляется абсурдным с точки зрения этиопатогенеза, патоморфологии и русскоязычной терминологии. По мнению отечественных экспертов, предлагается отказаться от термина «ангина» и пользоваться терминами «стрептококковый тонзиллит» или «острый тонзиллит, вызванный другими неуточненными возбудителями».



Российская школа инфекционистов и оториноларингологов традиционно использует термин «ангина», который на наш взгляд не утратил своего значения. Термин «ангина» происходит от лат. *angere* – сжимать, душить. Со времен Гиппократа ангиной называли многие болезни, сопровождающиеся болью, нарушением глотания, дыхания и т.д. Только в XVIII столетии ангина выделена в самостоятельную нозологическую форму болезни, сопровождающуюся всеми признаками инфекционного заболевания и ведущим клиническим синдромом - острым тонзиллитом. Однако с появлением методов этиологической диагностики заболеваний было выявлено, что сходной симптоматикой обладают ряд болезней различной этиологии. В XX веке установлено, что инфекционный процесс, вызванный БГСА отличается от других болезней, сопровождающихся острым тонзиллитом, особенностями патогенеза, своеобразием клинических проявлений, а нередко и тяжелыми исходами. Учитывая эти обстоятельства, а также большую распространенность этой формы инфекционного процесса за ней сохранялось первоначальное название «ангина». В тоже время название условно сохранялось в отношении ряда других болезней, описанных различными авторами: ангина Симановского-Плаута-Венсана, ангина Дюге, ангина Людвиг и др., но не имеющих отношение к стрептококковой инфекции (Б.С. Преображенский, 1964; И.Б. Солдатов, 1975; Ю.И. Ляшенко, 1985). отождествлять понятие «ангина» с клиническим синдромом «острый тонзиллит», который является одним из проявлений различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, также неправильно [1,5]. Инфекционное заболевание – это не случайное сочетание симптомов, а закономерный процесс, имеющий свои причины, механизмы развития, особенности течения (с учетом периода болезни) и определенный прогноз. В тоже время часто, особенно на догоспитальном этапе, говорить об этиологическом диагнозе не приходится, так как методы лабораторной диагностики (бактериологический, молекулярно-генетический, серологический и др.) чаще не доступны. Именно поэтому в инфектологии диагноз формулируют в двух формах:

- синдромальный диагноз – комплекс взаимосвязанных симптомов, характеризующий состояние больного в данный момент и определяющий выбор тактики ведения пациента в настоящее время;
- нозологический диагноз отражающий суть патологического процесса, характеризующий всю болезнь от начала до конца и определяющий ее причины, механизмы развития, тип течения и прогноз.

МКБ использует смешанный принцип построения классификаций заболеваний, где синдромальная и нозологическая формы сочетаются. В ней используются диагностические рубрики, как содержащие указания на этиологию (в тех случаях, когда она становится известной), так и состояния, имеющие только клинические характеристики (т.е. представляющие собой синдромы). Кроме того, острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (из-



вестной этиологии и недифференцированные) рассматриваются в X классе ли-тера J - «Болезни органов дыхания».

Таким образом, ОТ может быть самостоятельным заболеванием или од-ним из клинических проявлений (синдромом) других заболеваний – как инфек-ционных, так и неинфекционных. В этой связи целесообразно, сделать акцент на субъективных и объективных признаках синдромов, связанных с поражен-ием ротоглотки.

Синдром острого тонзиллита. К субъективным признакам относятся: боль в горле при глотании; к объективным – изменение окраски (гиперемия, синюшность), наличие отека и увеличения миндалин (I-III ст.), признаки экс-судативного воспаления (фолликулы, налеты, гнойное содержимое в лакунах, очаговый некроз, язвенный дефект).

Синдром острого фарингита. К субъективным признакам относятся: пер-шение, сухость в горле, дискомфорт при глотании; к объективным – гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, инъекция сосудов, зернистость мяг-кого неба.

Синдром паратонзиллита. К субъективным признакам относятся: боль в горле, более выраженная с одной стороны, с иррадиацией в ухо; к объективным – асимметрия лица, за счет отека шеи в проекции углочелюстных лимфоузлов на стороне более выраженного увеличения миндалин; болезненное, затруд-ненное открывание рта, тризм жевательной мускулатуры, гиперсаливация, не-приятный запах изо рта, боль в шее при поворотах головы, асимметрия зева за счет отека паратонзиллярной клетчатки, смещение небного язычка в проти-воположную сторону, яркая гиперемия, отек и воспалительная инфильтрация слизистой оболочки небных дужек, небных миндалин, мягкого неба, язычка, задней стенки глотки; флюктуация.

Изменения миндалин при нозологической форме – хронический тонзил-лит характеризуются: признаками Зака (отек верхних отделов дужек), Преоб-раженского (валикообразное утолщение краев передних и задних дужек неба), Гизе (воспаление краев небных дужек), гипертрофией и рубцовой деформацией миндалин, наличием казеозных масс в лакунах, спаечным процессом между миндалинами и небными дужками [1,5].

В настоящее время считается, что причинами острого тонзиллофаринги-та в 90% случаев являются разного рода вирусы: Adenoviridae, Coxsackievirus, Human respiratory syncytial virus, Epstein-Barr virus и др. Микробиология рециди-вирующего ОТ у детей и взрослых разная. У взрослых выявляют представителей видов *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Bacteroides fragilis*, а также бактерии, которые продуцируют бета-лактамазы. У детей – чаще выделяется БГСА. Описаны случаи носительства *S. ruogenes*, когда микроорганизм персистирует в организме чело-века, но клиника ОТ не вызывает. Сохраняется позиция, что БГСА имеет перво-степенное значение при ОТ как нозологической форме. Согласно статистическим



данным, как у нас в стране, так и за рубежом, с БГСА связано 5-15% случаев ОТФ во взрослой популяции и 20-30% – в детской (в основном стрептококковый тонзиллит выявляется у детей в возрасте 5-15 лет). А средняя распространенность носительства *S. pyogenes* среди школьников, по данным исследований, проведенных в европейских странах, составляет 15,9%. Ряд авторов указывает на определенную роль других бактериальных возбудителей, таких как стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae*, стафилококки, *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*. Нельзя забывать, что острый тонзиллит – один из основных синдромов такого заболевания, как дифтерия глотки. В тоже время наиболее часто воспаление лимфоидной ткани ротоглотки имеет место при вирусных поражениях, прежде всего: адено-, энтеровирусной, ВЭБ и ЦМВ-инфекциях. Есть упоминания в отношении вирусов парагриппа, респираторно-синтициального, рино-, бока-, метапневмо- и коронавируса. В подавляющем большинстве случаев при вирусной этиологии воспалительного процесса имеет место воспаление с распространенностью поражения и на другие отделы респираторного тракта (тонзилофарингит, ринит, фарингит, ларингит, трахеит). Данный вариант заболевания должен рассматриваться в контексте диагностики и терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) или конкретных нозологических форм. Кроме того, часто при ОРВИ имеет место обострение хронического тонзиллита.

Нереспираторные синдромы однозначно свидетельствуют о нестрептококковой этиологии (конъюнктивит, гепато-, спленомегалия, нарушение пигментного обмена, острый гастроэнтерит, экзантема и др.). Полилимфаденопатия также свидетельствует о вирусном генезе заболевания (инфекционный мононуклеоз, аденовирусная инфекция, ВИЧ и др.). Одним из вариантов стрептококковой инфекции является скарлатина – «детская инфекция» с характерными изменениями в виде точечной экзантемы, «малиновым языком», геморрагической экзантемой, «пылающим зевом» на фоне лихорадки, интоксикации, синдрома тонзиллита и углочелюстного лимфаденита.

Основным возбудителем микотического поражения являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Тем не менее, *C. albicans*, являясь нормальным обитателем ротоглотки, вызывает патологические процессы только в условиях системного или местного иммунодефицита и грань между нормальным носительством, дисбиозом ротоглотки и орофарингеальным кандидозом может быть размыта.

Американские эксперты настаивают на том, что каждый эпизод ОТФ должен быть выявлен в анамнезе и зафиксирован врачом, т.к. это может определять рецидивирующий вариант заболевания и показания для последующей тонзиллоэктомии. Американская классификация ОТ по J. Vugon (2001) в этой связи выделяет: острый тонзиллофарингит; рецидивирующий тонзиллит (от 4 до 7 эпизодов острого тонзиллита в год); хронический тонзиллит; обструктивная гиперплазия небных миндалин.



Продолжительность сохранения в организме иммунной памяти на стрептококковые антигены и ее влияние на формирование стрептококкового иммунитета, в том числе на иммунопатологические процессы при повторных заболеваниях ангиной, наблюдается до 2 лет. В этой связи в отечественной классификации выделяют первичную и повторную ангину, подразумевая что указанный промежуток времени между двумя заболеваниями ангиной служит диагностическим критерием между ними. Такое подразделение обусловлено пониманием того, что повторные ангины в основном и приводят к формированию метатонзиллярных болезней [5].

Ориентировочные шкалы (Walsh, 1975; Breese, 1977; Centor, 1981; McIsaac, 1998; FeverPain, 2013), рекомендуемые в клинических руководствах, не противоречат существующему в отечественной практике подходу к клинико-эпидемиологической диагностике поражения миндалин. Для определения вероятной бактериальной этиологии ОТФ предлагается выявить у пациента: фебрильную лихорадку; налет или экссудат на небных миндалинах; увеличение и болезненность углочелюстных лимфатических узлов; отсутствие насморка и кашля как проявлений острого респираторного синдрома. Но при оценке их в максимальных баллах вероятность выделения стрептококка при культуральном исследовании составляет 84; 55,7; 51-53; 63% соответственно (за исключением шкалы Walsh – 100%, но при этом в эпиданамнезе должен быть выявлен контакт с инфицированным БГСА).

Эксперты не рекомендуют опираться на результаты, полученные при проведении общеклинического анализа крови из-за их неспецифичности (лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ). Данные изменения традиционно трактовались в клинической практике как показания для проведения антибактериальной терапии. Также, по мнению, как отечественных, так и зарубежных исследователей отмечается неспецифичность таких показателей, как антистрептолизин О, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин.

Кроме оценки клинических данных для диагностики ОТФ предлагается использовать стрептатест для быстрого определения наличия антигена *S.pyogenes* в ротовой полости, а также исследование культуры. Экспресс-тесты для определения группоспецифических антигенов БГСА в РФ не получили широкого применения в повседневной практике. Чувствительность метода составляет 95-100%, а специфичность разные авторы указывают от 60 до 95%. Проведение стрептатеста в большинстве рекомендаций не исключает проведение бактериологического исследования [7]. Бактериологическое исследование (посев на кровяной агар) для определения наличия *S.pyogenes* в ротовой полости является в нашей стране золотым стандартом для диагностики стрептококковой инфекции [7]. Чувствительность этого метода достигает 90%, специфичность 95-99%. Однако имеют место ряд недостатков: метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства; для его выполнения требуется 2-3 суток, а для



его реализации необходимы наличие сертифицированной микробиологической лаборатории и решение ряда организационных вопросов (доставка образцов, наличие персонала, обеспечение транспортом и др.). В тоже время в соответствии с действующими нормативными актами исследование на наличие *S.pyogenes* должно сопровождаться исследованием клинического материала на токсигенные коринебактерии дифтерии. Так в 2015 году по официальной статистике выявлено 2 заболевших дифтерией, 5 носителей. При этом в стране обследовано 1604 293 мазка (письмо Роспотребнадзора от 16.09.2016 г. № 01/12445-16-27). Если исходить из рыночной стоимости бактериологического исследования 845 руб. (на 2015 год), то расходы колоссальные (Поляков Д.П., 2023).

Ни один из методов не может отличить пациента со стрептококковым тонзиллитом от носителя БГСА с интеркуррентным тонзиллофарингитом вирусной этиологии. Носитель БГСА определяется путем выявления возбудителя в глотке без каких-либо симптомов или признаков инфекции. Отмечается, что у носителей *S. pyogenes* повышены показатели антистрептолизина О (АСЛО).

Необходимость антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллите доказана очень давно. Еще в 1951 г. было проведено исследование эффективности применения пенициллина в рядах американской армии. В настоящее время по заболеваемости ОРЛ проводится международный мониторинг. Заболеваемость ОРЛ в России составляет от 5 до 20 случаев на 100 тыс. населения. Самым частым ранним осложнением ОТ, также требующим назначения антибактериальной терапии, является паратонзиллярный абсцесс (ПТА), описаны случаи тонзиллогенного медиастенита и тонзиллогенного сепсиса. Заболеваемость ПТА увеличивается в детстве, достигая максимума у подростков, а затем постепенно снижается с возрастом. Основная ошибка в фармакотерапии ОТФ на амбулаторном этапе – широкое и нерациональное назначение антибактериальной терапии. Частота назначения антибиотиков при остром тонзиллите в отечественной практике достигает 95%. Аналогичная тенденция в фармакотерапии острого тонзиллита наблюдается во всем мире. Рекомендуемый курс антибиотиков продолжительностью 10 дней, если профилактика ОРЛ является основной целью. Напротив, некоторые руководства предлагают курс в 5-7 дней, предполагая, что целью лечения является быстрое купирование симптомов заболевания. В тоже время Ю.И. Ляшенко (1985) на основании результатов экспериментальных исследований при неосложненной ангине обосновал 3-дневный курс введения бензилпенициллина (4,5 тыс. ЕД на кг массы тела – 500.000 ЕД при массе тела до 100 кг или 1 млн. ЕД (при массе тела свыше 100 кг) 6 раз в сутки) с последующей однократной инъекцией бициллина (как способ защиты от реинфицирования стрептококками). Было установлено, что при таких дозах и сроках лечения бактериовыделение БГСА с поверхности миндалин прекращалось у 70% через 12 часов, а через 24 часа – практически у всех обследованных [5]. В большинстве клинических рекомендаций по острому тонзиллиту препаратами первой линии являются фенок-



симетилпенициллин и амоксициллин. В отечественных – только амоксициллин, назначение которого при ошибках в клинической диагностике инфекционного мононуклеоза приводит к «амоксициллиновой» экзантеме. В случае аллергии на пенициллин предлагается использовать цефалоспорины первого поколения. В случае аллергии на бета-лактамы предлагается рассмотреть макролиды или линкозамиды в соответствии с местными показателями резистентности [2,6,8,10]. В тоже время отсутствуют унифицированные методы регистрации факта переносимости антибактериальных препаратов, а также абсолютные показания для выполнения аллергологических проб на вводимый препарат β-лактаманного ряда.

Выводы. Опубликованные в 2021 году российские клинические рекомендации по ведению пациентов с острым тонзиллитом и фарингитом (острым тонзиллофарингитом), вероятнее всего, позаимствовали зарубежный подход к терминологии, вопросам диагностики и лечения данной патологии, отказавший от фундаментальных взглядов на данные вопросы отечественных ученых.

Острый тонзиллит (как нозологическую форму) целесообразно рассматривать в качестве острого воспаления бактериальной этиологии вследствие экзогенного (воздушно-капельный, алиментарный и контактно-бытовой пути) или, возможно, эндогенного инфицирования, преимущественно небных миндалин, проявляющегося болями в горле, протекающего с гиперемией, отеком, инфильтрацией, симметричным увеличением размеров миндалин, наличием экссудата на миндалинах или без него, сопровождающегося лихорадкой, общей инфекционной интоксикацией и регионарным (углочелюстным) лимфаденитом. Поражение миндалин, наряду с другими отделами дыхательных путей, рассматривать, прежде всего, в контексте клинического синдрома как частое проявление острых респираторных вирусных инфекций, как это было ранее.

В результате описательного сравнения можно выделить три группы клинических рекомендаций (руководств): одна группа (ВОЗ, Северная Америка и большинство европейских стран) поддерживает целесообразность назначения антибактериальных препаратов для санации от β-гемолитического стрептококка группы А с целью профилактики ОРЛ; вторая (Великобритания, Германия и Нидерланды) считает ОР само разрешающимся заболеванием, рекомендуя антибиототики только в отдельных случаях; третья группа (Австралия, Новая Зеландия) признает другую стратегию в зависимости от риска ОРЛ у каждого пациента.

Напрашивается необходимость внесения изменений в действующие отечественные рекомендации (КР 306, КР 724/1, КР 664) с принятием единой терминологии, классификации, подходов к диагностике и лечению. Кроме того, выбранная тактика должна соответствовать, в том числе, положениям других нормативных документов: СанПин, стандартам оказания медицинской помощи при данной патологии. По нашему мнению, целесообразно стратегию определить на основе преимущественности отечественных исследований и эпидемиологических данных, а не заимствовать только зарубежный опыт.



Таблица 1.

**Краткий анализ международных клинических рекомендаций
(руководств) по диагностике и лечению острого тонзиллита (фарингита)
[2,6,7,8,10].**

Организация, страна, год	Клиническая оценка по шкале	Критерии микробиологического исследования, кол-во баллов по шкале	
		Экспресс-тест на обнаружение антигена (ЭТ)	Культурный тест
ВОЗ, 2022	Centor	В странах с высокой заболеваемостью ОРЛ, 3-4 балла	В странах с высокой заболеваемостью ОРЛ: – 3-4 балла; – в случае отрицательного ЭТ
Национальная медицинская ассоциация оториноларинго-логов, Союз педиатров, Россия, 2021	Centor, McIsaac	Клинические проявления	При отрицательном результате ЭТ
Германия, 2021	McIsaac или Centor или FeverPAIN	>3 баллов у детей в возрасте 3–15 лет	Не рекомендуется
Канадское педиатрическое общество (CPS), 2021	Centor	>3 баллов	В регионе с высокой заболеваемостью ОРЛ при отрицательном ЭТ
Испания, 2020	FeverPAIN McIsaac или Centor	Независимо от клинической оценки по эпидпоказаниям	В случае отрицательного ЭТ или если он недоступен
Финляндия, 2020	Centor	≥ 3 баллов	При отрицательном ЭТ, эпид.раследовании вспышки
Австралия, 2020	Не рекомендуется пациентам с высоким риском	Не рекомендуется	стационарные пациенты при клинических показаниях



НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12-13 декабря 2024

Критерии назначения антибиотиков	Схемы антибиотикотерапии	Продолжительность лечения	Антибактериальные препараты при аллергии на пенициллин
В странах со средним или высоким риском ОРЛ, 3-4 балла	Амоксициллин каждые 12 ч. Феноксиметил-пенициллин каждые 6-8 ч.	Высокий риск ОРЛ: 10 дн. Низкий риск ОРЛ: 5 дн.	Цефалексин или кларитромицин в течение 5 дней
Доказанная бактериальная инфекция	Амоксициллин каждые 8-12 ч.	10 дн.	Цефалексин, цефуроксим, цефиксим, цефдиторен; Кларитромицин, клиндамицин
> 4 баллов 3 балла – отсрочка воздержаться от назначения антибактериальной терапии, ее назначение в случае ухудшения или сохранения симптомов через 3-5 дней	Феноксиметил-пенициллин каждые 8 ч.	5-7 дн	Кларитромицин в течение 5 дней
-	Феноксиметил-пенициллин в 2-3 приема или амоксициллин каждые 12-24 ч.	10 дн.	Кларитромицин или клиндамицин
Положительный ЭТ или культура	Феноксиметил-пенициллин каждые 12 ч. Амоксициллин каждые 8-12 ч.	10 дн.	Цефалексин на 10 дней Джозамицин в течение 10 дней
Положительный микробиологический тест (ЭТ или культура)	Феноксиметил-пенициллин каждые 8 ч.	10 дн.	-
Клин. показания, в случае положительного микробиологического теста	Феноксиметил-пенициллин каждые 12 ч. Бензилпенициллин однократная доза	10 дн.	Цефалексин 10 дн. Азитромицин 5 дн.



НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12-13 декабря 2024

Новая Зеландия, 2019	Не рекомендуется пациентам с высоким риском	Только у пациентов с низким риском ОРЛ	У стационарных пациентов с высоким риском, наличие клинических проявлений
Педиатрическая служба, Чили, 2019	Centor, McIsaac, Wald	≥ 4 баллов	По клиническим и эпид. показаниям
Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE), Великобритания, 2018	FeverPAIN или Centor	Обычно не рекомендуется	-
Коллегия врачей общей практики, Нидерланды, 2014	Не упомянуто	Только в случае осложнений	Только в случае перитонзиллярного инфильтрата, тяжелого течения или высокого риска осложнений
Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ECCMID), 2012	Centor или McIsaac	≥ 3 баллов	Обычно не рекомендуется
Национальный институт здравоохранения (INI), Италия, 2011	McIsaac	≥ 2 баллов	Обычно не рекомендуется
Франция, 2011	McIsaac у взрослых	У детей старше 3 лет с предполагаемыми симптомами У взрослых ≥ 2 баллов	Обычно не рекомендуется
Американский институт усовершенствования клинических систем (ICSI), 2017	Centor	≥ 3 баллов и намерение* лечить антибиотиками Решение следует согласовать с лицом, осуществляющим уход	Если у детей отрицательный ОТ



НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12-13 декабря 2024

По клиническим и эпид. показаниям, в случае отрицательного результата бак посева отмена	Феноксиметил-пенициллин каждые 8–12 ч. Бензилпенициллин однократная доза	10 дн.	Рокситромицин или эритромицин в течение 10 дней
По клиническим и эпид. показаниям	Амоксициллин Бензатин пенициллин, однократная доза	10 дн.	Цефадроксил или клиндамицин 10 дней или азитромицин 5 дней
FeverPAIN 4-5 баллов, Centor 3-4 балла: назначение антибиотиков первого ряда или резервного препарата FeverPAIN 2–3 балла: назначение резервных средств	Феноксиметил-пенициллин в 2 дозах	5–10 дн.	Кларитромицин или эритромицин
Положительные результаты ЭТ и бакпосева В группе высокого риска, если экспресс-диагностика не доступна, оценки по шкале Centor >4:	Феноксиметил-пенициллин при перитонзиллярном инфильтрате	Не упомянуто	Не упомянуто
3–4 балла	Феноксиметил-пенициллин каждые 8–12 ч.	10 дн.	Не упомянуто
Положительные результаты ЭТ или бакпосева	Феноксиметил-пенициллин или амоксициллин каждые 8–12 ч. Бензилпенициллин однократная доза	10 дн.	Макролиды только при подтвержденной аллергии на β-лактамы антибиотиков
Положительный ЭТ	Амоксициллин каждые 12 ч.	6 дн.	Цефотиам цефподоксим или цефуроксим-аксетил Макролиды
Положительные результаты ЭТ или бакпосева	Феноксиметил-пенициллин или амоксициллин	10 дн.	Цефалексин или макролиды или клиндамицин



НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12-13 декабря 2024

Американская коллегия врачей (АСР), Центр по контролю и профилактикой заболеваний (CDC), 2016	Centor	≥ 3 баллов	-
Американская академия педиатрии, 2013	McIsaac	≥ 2 баллов	Не следует проводить детям младше 3 лет.
Американское общество инфекционистов (IDSA), 2012	Не упомянуто	Дети с симптомами, указывающими на наличие заболевания Не проводить детям до 3 лет или при наличии вирусных симптомов	У детей и подростков с отрицательным ЭТ
Американская кардиологическая ассоциация (АНА), 2009	Не упомянуто	Клинические данные в пользу БГСА этиологии	

Список литературы:

1. Казанцев А.П., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней // Тонзиллиты. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. С. 315-333.
2. Клинические рекомендации КР 306. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). М.: МЗ РФ. 2021.
3. Клинические рекомендации КР 664. Паратонзиллярный абсцесс. М.: МЗ РФ. 2021.
4. Клинические рекомендации КР 724/1 Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. М.: МЗ РФ. 2021.
5. Ляшенко Ю.И. Ангина (Библ. практич. врача). Л.: Медицина. 1985. 152 с.
6. Приказ МЗ РФ от 16 мая 2022 г. № 325 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи взрослым при остром тонзиллите и фарингите (остром тонзиллофарингите) (диагностика и лечение).



**НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ
АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**
12-13 декабря 2024

Положительные результаты ЭТ или бакпосева	Феноксиметил-пенициллин каждые 6-12 ч. Амоксициллин каждые 12-24 ч. Бензилпенициллин однократная доза	10 дн.	Цефалексин или цефадроксил Клиндамицин или кларитромицин в течение 10 дней или азитромицин в течение 5 дней
Положительные результаты ЭТ или бакпосева	Амоксициллин каждые 24 часа	Не упомянуто	Не упомянуто
Положительные результаты ЭТ или бакпосева	Феноксиметил-пенициллин каждые 6–12 ч. Амоксициллин каждые 12–24 ч. Бензилпенициллин однократная доза	10 дн.	Цефалексин или цефадроксил Клиндамицин или кларитромицин в течение 10 дней или азитромицин в течение 5 дней
Положительные результаты ЭТ или бакпосева	Феноксиметил-пенициллин каждые 8–12 ч. Амоксициллин каждые 24 часа Бензилпенициллин однократная доза	10 дн.	Цефалексин или цефадроксил Клиндамицин или кларитромицин в течение 10 дней или азитромицин в течение 5 дней

7. Санитарные правила и нормы СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
8. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. [et al.] Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children // *Clin Ther.* 2011. P. 48-58.
9. Jain N., Lansiaux E., Reinis A. [et al.] Group A streptococcal (GAS) infections amongst children in Europe: Taming the rising tide // *New Microbes New Infect.* 2022. P.101071.
10. Pellegrino R., Timitilli E., Verga M.C. [et al.] A cute pharyngitis in children and adults: descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives // *European Journal of Pediatrics.* 2023; № 182. P. 5259–5273.



ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Скрыль С.В.¹, Павлова О.С.^{1,3}, Мартынова А.В.^{2,3},
Эргашев А.У.², Сидоренко В.А.²

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Камчатском крае»,
г. Петропавловск-Камчатский,

²ФГАОУ «Дальневосточный Федеральный Университет»,

³ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»,
г. Владивосток

Резюме. *Объективно значимой проблемой остается организация и интерпретация результатов микробиологической диагностики, проблемой остаются методические вопросы проведения микробиологического мониторинга. Одной из проблем является оценка состояния микробиома легких у здоровых людей, что нашло отражение в ревизии концепции стерильности нижних дыхательных путей, что во многом связано с доступными сейчас методами метагеномного анализа, позволяющего максимально полно идентифицировать микробиоценоз фактических любых биологических субстратов.*

Цель исследования. *Охарактеризовать микробиоценоз легких у здоровых пациентов.*

Материалы и методы. *Микробиологическое обследование (культуральное, молекулярно-диагностическое исследование) биологического материала 15 пациентов, подвергнувшихся бронхоскопии.*

Результаты. *Секвенированные последовательности были получены от 61 из 65 образцов (94,6%). Среди всего 61 образца мы идентифицировали 190 уникальных OTU («видов бактерий»).*

Выводы. *Увеличение бактериальной иммиграции, например, при значительной аспирации, приводит к развитию пневмонии даже у ранее здорового человека.*

Ключевые слова: *микробиоценоз респираторного тракта, респираторный микробиом, метагеном.*

Введение. Известно, что респираторный тракт, и, особенно, легкие постоянно подвергаются воздействию разнообразных сообществ микроорганизмов из ротоглотки и других источников, и за последнее десятилетие новые, культурально-независимые методы идентификации микробов показали, что легкие, которые ранее считались стерильными, содержат разнообразные сообщества микробов [1,2]. В первое время несколько концептуальных ошибок привели к повсеместному и необоснованному утверждению, что здоровые легкие свободны от бактерий. Наиболее часто используемыми тестами идентифи-



кации бактерий, применяемыми к образцам из дыхательных путей, являются протоколы бактериологического (культурального) исследования, применяемые в клинических микробиологических лабораториях [3,4]. Эти протоколы были разработаны и оптимизированы для конкретных целей выявления респираторных патогенов и дифференциации острых инфекций от их отсутствия; при этом, нужно понимать, что они не были разработаны для исчерпывающей идентификации микробиоты, присутствующей в неинфицированных дыхательных путях [5,6]. Эти протоколы избирательно препятствуют росту анаэробов и бактерий с оптимальной температурой роста менее 37°C, что охватывает большую часть того, что сейчас называют нормальной легочной микробиотой. Тем не менее, отсутствие роста культуры по протоколам часто ошибочно интерпретируется как отсутствие бактерий, а не инфекции. Фактически, когда к образцам легких здоровых людей применяются различные условия культивирования, более 60% таксономических групп, выявленных путем секвенирования, можно идентифицировать с помощью культурального исследования.

Второй ключевой концептуальной ошибкой было смешение экологического соседства с загрязнением. Легкие через слизистую оболочку напрямую сообщаются с верхними дыхательными путями, которые являются основным источником иммиграции микробов; таким образом, неудивительно, что микробиоценозы верхних и нижних дыхательных путей имеют схожий состав. При этом, считается, что идентификация бактерий в образцах легких должна отражать контаминацию верхних дыхательных путей. Аналогично, микробиоценоз желудка имеет также много общего с микробиоценозом верхних дыхательных путей, в том числе, и по сравнению с микробиоценозом легких, однако микробиоту верхних отделов желудочно-кишечного нельзя не учитывать как отражающую контаминацию.

Последней концептуальной ошибкой, лежащей в основе догмы о легочной стерильности, было объединение двух различных концепций: стерильности и отсутствия резидентных микробов. Два наблюдения, проведенные с начала 1990-х годов, показали, что легкие являются местом незначительной, но постоянной иммиграции микроорганизмов. В частности, эти наблюдения заключались в том, что: 1) вдыхаемый воздух содержит разнообразные бактерии и в том, 2) что субклиническая микроаспирация содержимого ротоглотки встречается повсеместно даже среди здоровых людей. Понятие легочной стерильности возникло из-за предполагаемого отсутствия резидентных, размножающихся микробов в условиях нижних дыхательных путей. Тем не менее, микробное (или немикробное) сообщество может определяться исключительно балансом иммиграции и элиминации, даже при отсутствии локального воспроизводства его членов. В настоящее время многие исследования подтвердили, что микробные сообщества при респираторных заболеваниях отличаются от микробиома здоровых людей, а микробиом легких может не только влиять на восприимчи-



вость или причины респираторных заболеваний, но и подвергаться влиянию активности респираторных заболеваний, а также реакции на лечение. Таким образом, исследования с использованием независимых от культивирования молекулярных методов продемонстрировали, что в нижних дыхательных путях здоровых людей присутствует разнообразное бактериальное сообщество, и определили основные роды: *Prevotella*, *Veillonella* и *Streptococcus*.

Цель исследования. Охарактеризовать микробиоценоз легких у здоровых пациентов.

Материалы и методы. Микробиологическое обследование (культуральное, молекулярно-диагностическое исследование) биологического материала (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, промывные воды бронхов, посев браш-щеток) 15 пациентов, подвергнувшихся бронхоскопии. Критерием включения являлось отсутствие признаков воспаления респираторного тракта любой этиологии в предыдущие 4 недели. В полученных образцах мы идентифицировали микробиоценоз до вида и рода путем секвенирования генов 16S рибосомальной РНК.

Результаты и обсуждение. Секвенированные последовательности были получены от 61 из 65 образцов (94,6%). Среди всего 61 образца мы идентифицировали 190 уникальных OTU («видов бактерий»). После биоинформационного анализа количество чтений на образец составило 11 964 ($\pm 18\,337$; среднее значение [\pm SD]). Основными родами, идентифицированными в процессе исследования, были: *Prevotella*, *Veilonella*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Methylobacterium*, *Leptotrichia*, *Fusabacterium*, *Megasphaera*, *Pedobacter*. При сравнении микробиоценозов, полученных их различных биотопов легких, не обнаружил заметных различий в разнообразии сообществ (индекс Шеннона) при сравнении внутрилегочных участков друг с другом ($P > 0,05$ для всех сравнений между участками). При этом, стоит отметить относительно большое присутствие микроорганизмов родов, представленных в верхних дыхательных путях (*Neisseria*, *Fusabacterium*, *Veilonella*). Кроме того, отмечено относительное обилие представителей типа *Firmicutes* в пространственно разделенных участках дыхательных путей.

Выводы. Согласно проведенным данным, микробиом легких человека отличается от микробиома верхних дыхательных путей, что помимо объяснения нестерильной природы легких помогает понять, как вирусные инфекции нижних дыхательных путей могут способствовать развитию бактериальной пневмонии при отсутствии предшествующего заболевания легких, просто за счет снижения элиминации бактерий и, возможно, за счет содействия выживанию или пролиферации бактерий в поврежденном эпителии. Помимо этого, полученные данные позволили выяснить, что увеличение бактериальной иммиграции, например, при значительной аспирации, приводит к развитию пневмонии даже у ранее здорового человека (особенно если оно сопровождается уменьшением кашля, как при интоксикации или иным образом измененном психическом статусе).



Список литературы:

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита // *Consilium medicum*. 2000. № 2 (10). С. 418-425.
2. Бурова А.А. Роль *Chlamydia pneumoniae* и этиологии острых бронхитов у детей // *Журнал микробиологии*. 2001. № 4. С. 53-55.
3. Новиков В.Е., Макарова О.В., Бурова А.А., Маликов В.Е. Респираторные фторхинолоны при лечении внебольничных пневмоний // *Тер архив*. 2002. 2. С. 103-106.
4. Синопальников А.И. Стандарты антибактериальной терапии госпитальной пневмонии // *Военно-медицинский журнал* 2001. № 1. С. 37-44.
5. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. The role of the bacterial microbiome in lung disease // *Expert Rev Respir Med*. 2013. № 7. P. 245–57.
6. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Prescott H.C., Martinez F.J., Curtis J.L. [et al] Analysis of culture-dependent versus culture-independent techniques for identification of bacteria in clinically obtained bronchoalveolar lavage fluid // *J Clin Microbiol*. 2014. № 52. P. 3605-2613.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АКТИВНОСТИ
ФЕРМЕНТА СУРЗА4 НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ
ЭРИТРОМИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ
С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ГРИППА**

Скрябина А.А.¹, Никифоров В.В.¹, Бурова С.В.¹, Сычев Д.А.²

¹ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский
Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ,

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» МЗ РФ,

Москва

Макролиды представляют собой класс антибиотиков с широким спектром действия, которые назначают для лечения разнообразных инфекционных заболеваний: как локальных, так и системных. Хотя использование макролидов в целом считается безопасным, у некоторых пациентов может возникнуть риск дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что может снижать безопасность лечения для данной категории больных.

Цель исследования. Изучение влияния активности фермента СУРЗА4 на безопасность терапии эритромицином у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа.



Материал и методы исследования. Было проведено открытое не-сравнительное проспективное исследование, в рамках которого 40 пациентов с установленным диагнозом бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта (шифры диагнозов J10.0-J10.1 по МКБ-10), проходивших лечение в стационаре инфекционного профиля, получали в течение 5 суток эритромицин в форме таблеток. Активность СУР3А4 оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по отношению концентраций эндогенного субстрата и его метаболита в моче (β -гидрокортизол/кортизол).

Результаты и обсуждение. Установлено, что значения метаболического отношения в 1 день исследования (что соответствует исходному уровню активности изофермента СУР3А4) были значимо ниже у пациентов с любой зарегистрированной НЛР. Также обнаружено, что возникновение тошноты достоверно чаще отмечалось у пациентов с низкой исходной активностью СУР3А4. В отношении остальных отдельных НЛР статистически значимых ассоциаций с уровнем метаболического отношения выявлено не было.

Выводы. В проведенном исследовании на пациентах с бактериальными осложнениями гриппа было продемонстрировано влияние активности изофермента СУР3А4 на показатели безопасности терапии эритромицином. Таким образом, определение уровня активности СУР3А4 может позволять прогнозировать развитие тошноты на фоне применения эритромицина.

Ключевые слова: фармакометаболизм, нежелательные реакции, макролиды, биотрансформация, персонализированная медицина.

Введение. Макролиды представляют собой третий крупный класс антибактериальных препаратов, открытый после β -лактамов и аминогликозидов. Вместе с позднее разработанными фторхинолонами, они входят в число наиболее часто используемых в клинической практике антибактериальных средств [1]. Широкое применение макролидов может создать ложное представление о том, что при их назначении нет необходимости в применении персонализированного подхода. Однако, несмотря на высокую частоту назначения данных лекарственных средств в клинической практике, их дозировки зачастую подбираются эмпирически. В то же время, как показывают данные из научных источников, использование макролидов в некоторых случаях может приводить к возникновению нежелательных лекарственных реакций. В 2019 г. в Кокрейновской библиотеке был опубликован обзор, включавший 183 исследования с участием 252886 человек, целью которого была количественная оценка нежелательных эффектов у пациентов, использующих макролиды, независимо от показаний [2]. По результатам обзора установлено, что лица, получавшие лечение макролидами, чаще испытывали нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, боль в животе и диарея, чем те, кто получали плацебо.



Имеющиеся данные по фармакокинетике и фармакодинамике макролидов указывают на то, что эритромицин подвергается экстенсивному метаболизму в печени, главным образом – при участии изофермента CYP3A4 [3]. Однако на сегодняшний день в опубликованной литературе имеется ограниченное количество данных, касающихся влияния активности данного изофермента на безопасность макролидных антибиотиков. С учетом проблемы неоднородности профиля безопасности макролидов, становится особенно важным выявление предикторов, способных предсказать безопасность их применения.

Цель исследования. Изучение влияния активности фермента CYP3A4 на безопасность терапии эритромицином у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа.

Материалы и методы исследования. Было проведено открытое несравнительное проспективное исследование, в рамках которого 40 пациентов с установленным диагнозом бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта (шифры диагнозов J10.0-J10.1 по МКБ-10), проходивших лечение в стационаре инфекционного профиля, получали в течение 5 суток эритромицин в форме таблеток. Применение лекарственного средства осуществлялось внутрь два раза в сутки через равные интервалы времени в фиксированной дозе.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
2. Установленный в соответствии с критериями Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) и лабораторно подтвержденный диагноз гриппа (J10.0-J10.1), осложненного бактериальной инфекцией со стороны нижних отделов респираторного тракта;
3. Возраст от 18 до 55 лет с целью исключения влияния возрастных особенностей на безопасность макролидов;
4. Отсутствие противопоказаний для приема эритромицина (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях по медицинскому применению).

Критериями невключения в исследование были:

- 1) Наличие сопутствующих острых или декомпенсированных хронических соматических и неврологических заболеваний, кроме хронического бронхита;
- 2) Проведение экстренных хирургических вмешательств в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование;
- 3) Клиренс креатинина < 50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л);
- 4) Масса тела менее 60 кг или более 100 кг;
- 5) Возраст 75 лет и более;
- 6) Наличие в рационе пациентов продуктов, ингибирующих или индуцирующих CYP3A4 (грейпфрутовый сок и др.).



С целью терапии бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних дыхательных путей пациентам назначался эритромицин в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, в форме таблеток на протяжении пяти суток. Оценка состояния участников для выявления НЛР на фоне проводимой терапии осуществлялась ежедневно.

На первый и шестой день исследования осуществлялся забор образцов мочи для проведения фенотипирования изофермента СУР3А4. Возникшие у пациентов НЛР на фоне применения макролидов выявлялись в ходе опроса пациентов на всем протяжении исследования. Вопросы о переносимости терапии макролидами с целью адресного выявления НЛР задавались участникам ежедневно с момента их включения в исследование на протяжении всего периода госпитализации. Пациентам задавали вопросы относительно наличия каждой из ожидаемых симптоматических НЛР по всем органам и системам.

Для достоверного установления наличия причинно-следственной связи между применением ЛС и возникновением НЛР применялся алгоритм Наранжо [4], с помощью которого оценивалась достоверность причинно-следственной связи между применением макролидного антибиотика и возникновением НЛР. Степень достоверности взаимосвязи «ЛС-НЛР» по алгоритму Наранжо оценивается как определенная при сумме баллов 9 и более; вероятная – при сумме 5-8 баллов; возможная – 1-4 балла и сомнительная – при сумме 0 баллов и менее. После определения степени достоверности причинно-следственной связи дальнейшему анализу подвергались только случаи с высокой степенью достоверности (определенная, вероятная и возможная).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова), Протокол № 214 от 24.01.2022 г.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ «Statsoft Statistica v. 10.0» (Dell Statistica, Tulsa, OK, USA). При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), либо в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD).

Результаты и обсуждение. На фоне применения эритромицина у пациентов наиболее часто выявлялись следующие НЛР: крапивница, возникновение макуло-папулезных экзантем, кожный зуд, абдоминальные боли различного характера (ноющие, распирающие и тянущие) и ощущение дискомфорта в эпигастрии, диарея, тошнота, рвота, нарушение вкуса, головная боль, головокружение. Все из указанных НЛР приведены в инструкции по медицинскому



применению лекарственного средства «Эритромицин» в качестве возможных нежелательных реакций. Анализ по шкале Наранжо показал наличие высокой степени достоверности причинно-следственной связи между применением макролидов и зафиксированными НЛР.

Влияние активности изофермента СУР3А4 на безопасность эритромицина. В данное исследование были включены 40 пациентов, которые получали терапию эритромицином по поводу бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта, в возрасте от 26 до 57 лет, средний возраст составил $42,3 \pm 9,4$ лет.

Оценка активности изофермента СУР3А4 осуществлялась с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) по содержанию в утренней моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита – отношение 6-бетагидроксикортизол ($6\text{-}\beta\text{-НС}$) / кортизол. По ее результатам получены данные о концентрации 6-бетагидроксикортизола и кортизола в моче в первый и шестой дни исследования, а также рассчитаны значения метаболического отношения. Расчет метаболического отношения позволяет оценить активность изофермента СУР3А4: высокие значения показателя метаболического отношения соответствуют высокой активности изофермента, низкие – низкой его активности.

После получения данных фенотипирования был выполнен анализ ассоциации показателя активности изофермента СУР3А4 с частотой возникновения отдельных НЛР (Таблица 1).

Установлено, что значения метаболического отношения в 1 день исследования (что соответствует исходному уровню активности изофермента СУР3А4) были значимо ниже у пациентов с любой зарегистрированной НЛР. Также обнаружено, что возникновение тошноты достоверно чаще отмечалось у пациентов с низкой исходной активностью СУР3А4. В отношении остальных отдельных НЛР статистически значимых ассоциаций с уровнем метаболического отношения выявлено не было.

Таким образом, было показано наличие статистически значимой зависимости между показателями: чем выше исходная активность изофермента СУР3А4, тем выше безопасность терапии эритромицином. Это может быть связано с ускорением элиминации эритромицина при повышении активности СУР3А4.

Исходя из результатов исследования, можно предположить, что пациенты с замедленной активностью изофермента СУР3А4 имеют более высокий риск развития НЛР при применении эритромицина. С целью снижения данного риска рекомендуется назначение такой когорте пациентов лекарств, в метаболизме которых не принимает участие СУР3А4, – например, азитромицина.

Выводы. В проведенном исследовании на пациентах с бактериальными осложнениями гриппа было продемонстрировано влияние активности изофермента СУР3А4 на показатели безопасности терапии эритромицином. Кроме



Таблица 1.

Показатели активности изофермента СУР3А4 в зависимости от наличия или отсутствия отдельных НЛР

Показатели	Факт наличия НЛР		p-value*
	есть (n = 23)	нет (n = 17)	
Метаболическое отношение, 1 день	1,08 [0,94; 1,17]	1,55 [1,38; 1,70]	<0,05
	Абдоминальные боли и ощущение дискомфорта в животе		p-value*
	есть (n = 7)	нет (n = 33)	
Метаболическое отношение, 1 день	1,25 [1,18; 1,30]	1,52 [1,26; 1,74]	0,24
	Диарея		p-value*
	есть (n = 2)	нет (n = 38)	
Метаболическое отношение, 1 день	1,27 [1,12; 1,43]	1,38 [1,17; 1,51]	0,74
	Тошнота		p-value*
	есть (n = 6)	нет (n = 34)	
Метаболическое отношение, 1 день	0,88 [0,81; 0,94]	1,52 [1,47; 1,56]	<0,05
	Нарушение вкуса		p-value*
	есть (n = 2)	нет (n = 38)	
Метаболическое отношение, 1 день	1,23 [1,19; 1,27]	1,26 [1,20; 1,31]	0,67
	Крапивница		p-value*
	есть (n = 2)	нет (n = 38)	
Метаболическое отношение, 1 день	1,25 [1,10; 1,40]	1,22 [1,15; 1,30]	0,45
	Кожный зуд		p-value*
	есть (n = 3)	нет (n = 37)	
Метаболическое отношение, 1 день	1,20 [0,95; 1,45]	1,25 [1,15; 1,35]	0,12

Примечание: *p-value по результатам двухвыборочного t-критерия Стьюдента



того, показано, что возникновение тошноты достоверно чаще отмечалось у пациентов с низкой исходной активностью СУРЗА4. Таким образом, определение уровня активности СУРЗА4 может позволять прогнозировать развитие тошноты на фоне применения эритромицина.

Полученные данные необходимо учитывать при назначении эритромицина с целью снижения риска развития НЛР.

Список литературы:

1. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Бондаренко Д.А., Савинцева Д.Д. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике // *Практическая пульмонология* 2019. № 1. С. 66-77.
2. Hansen M.P., Scott A.M., McCullough A., Thorning S., Aronson J.K. [et al.] Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *Cochrane Database Syst Rev* 2019. №1(1) CD011825. DOI: 10.1002/14651858.CD011825.pub2.
3. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007. № 76(3), P. 391-6.
4. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P., Ruiz I., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981. № 30(2), P. 239-45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.

**ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА
«РАПАМИД» В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА
И КОРОНАВИРУСА ЧЕЛОВЕКА SARS-COV-2
НА КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК**

Соломатина М.В.¹, Кононова Ю.В.¹, Голубь Н.А.², Рябушко В.И.²,
Алексеев А.Ю.¹, Мищенко О.А.³, Суровяткин А.В.³, Шестопапов А.М.¹

¹Научно-исследовательский институт вирусологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск,

²ФГБУН ФИЦ «Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН», г. Севастополь,

³ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» МО РФ, г. Сергиев Посад-6

Резюме. Морские организмы являются источником биологически активных соединений. Гидролиз сырья, полученного из морских беспозвоночных, при-



водит к получению аминокислот, биологически активных пептидов, а также макро- и микроэлементов, которые обладают широким спектром воздействия на организм [1, 3]. Так, исследования биологических свойств различных соединений, полученных путем гидролиза натуральных морских продуктов, показали их антибактериальный, противогрибковый, противовирусный эффект [2, 5].

Ключевые слова: биологически активные пептиды, морские беспозвоночные, противовирусный эффект, грипп человека субтипа H1, грипп человека субтипа H3, грипп птиц субтипа H5N1, коронавирус человека SARS-CoV-2.

Препарат «Рапамид» был разработан в Институте биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН. Препарат представляет собой гидролизат белка морских моллюсков рапаны и мидии черноморской и рекомендован в качестве добавки к диетическому питанию, не имеет аллергенного действия. По составу является смесью аминокислот и простых пептидов, полиненасыщенных жирных кислот, макро- и микроэлементов в биологически активной форме. Первоначальным сырьем для его получения являются полноценные белки морских моллюсков рапаны и мидии черноморской. Биохимический состав препарата «Рапамид» предполагает его потенциальное противовирусное действие.

Цель исследования. Изучение цитотоксических свойств препарата «Рапамид» на культуры клеток MDCK и Vero E6, а также противовирусного эффекта препарата в отношении вируса гриппа человека субтипов H1N1, H3, вируса гриппа птиц субтипа H5N1, потенциально опасного для человека, коронавируса человека SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Для приготовления препарата «Рапамид» использовали следующие виды моллюсков: мидия черноморская *Mytilus galloprovincialis* (Lamarck, 1819) и рапана жилковатая *Rapana venosa* (Valenciennes, 1846). Аминокислотный состав мягких тканей мидии *M. galloprovincialis* и рапаны *R. venosa*, гидролизатов из них и их композиции, определяли на аминокислотном анализаторе T-339 (Микротехна, Прага) [4]. Состав жирных кислот определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе Carlo Erba (Италия) [4]. Исследование микроэлементного состава проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрографе Carl Zeiss ASS-30. Эксперименты по изучению цитотоксических свойств препарата «Рапамид» и его противовирусного эффекта были проведены на культуре клеток MDCK в отношении вируса гриппа человека субтипа H1N1 штамма A/Novosibirsk/7.247/2023, субтипа H3 штамма A/Novosibirsk/IS/2024 в двух инфицирующих дозах 1 TCID₁₀₀ и 10 TCID₁₀₀, субтипа H5N1 штамма A/chicken/Chelyabinsk region/2KL/Russia/2021, а также на культуре клеток Vero E6 в отношении коронавируса человека SARS-CoV-2 штамма SARS-CoV-2/Novosibirsk/Lyuba/2022 (вариант B.1.1.529) в двух инфицирующих дозах 1 TCID₁₀₀ и 10 TCID₁₀₀. Все эксперименты с вирусами H5N1 и



SARS-CoV-2 проводились в лаборатории, лицензированной для работ с вирусами 2 группы патогенности.

Для исследования биологической активности «Рапамид» было проведено изучение его цитотоксических свойств на клеточных культурах эпителия почки собаки MDCK и эпителия почки зеленой мартышки Vero E6 (коллекция клеточных культур ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). Для этого были приготовлены 10 рабочих разведений препарата «Рапамид» путем двоячных последовательных разведений, начиная с концентрации, равной 1/10 от исходной концентрации препарата, и внесены к субконфлюэнтному монослою клеток MDCK, Vero E6 последующей инкубацией в течение 72 часов в CO₂-инкубаторе. Через 72 часа был проведен МТТ-тест для оценки жизнеспособности клеток MDCK, Vero E6 в присутствии препарата «Рапамид».

Для изучения противовирусного эффекта «Рапамид» в отношении гриппа человека субтипов H1N1, H3, H5N1 были приготовлены 9 рабочих разведений препарата «Рапамид» путем двоячных последовательных разведений, начиная с концентрации, равной 1/10 от исходной концентрации препарата. Исследуемые концентрации препарата были внесены к субконфлюэнтному монослою клеток MDCK одновременно с внесением вирусосодержащей жидкости штамма гриппа человека субтипов H1N1, H3, H5N1 в инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀ либо 10 TCID₁₀₀ и инкубировались в течение 72 часов в CO₂-инкубаторе. Через 72 часа были проведены визуальная оценка наличия ЦПД вируса гриппа субтипов H1N1, H3, H5N1 и МТТ-тест для оценки жизнеспособности клеток MDCK.

Для изучения противовирусного эффекта «Рапамид» в отношении коронавируса человека SARS-CoV-2 штамма SARS-Cov-2/Novosibirsk/Lyuba/2022 были приготовлены 9 рабочих разведений препарата «Рапамид» путем двоячных последовательных разведений, начиная с концентрации, равной 1/10 от исходной концентрации препарата. Исследуемые концентрации препарата были внесены к субконфлюэнтному монослою клеток VeroE6 одновременно с внесением вирусосодержащей жидкости коронавируса человека SARS-CoV-2 штамма SARS-Cov-2/Novosibirsk/Lyuba/2022 в инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀ либо 10 TCID₁₀₀ и инкубировались в течение 72 часов в CO₂-инкубаторе. Через 72 часа были проведены визуальная оценка наличия ЦПД коронавируса человека SARS-CoV-2 и МТТ-тест для оценки жизнеспособности клеток Vero E6.

Результаты и обсуждение. Исследование химического состава препарата «Рапамид» определило 20 аминокислот, входящих в его состав, из которых наибольшую часть занимают глутаминовая кислота (111,48 мг/100 мл), а также глицин, аспарагиновая кислота и аланин (более 80 мг/мл). Состав жирных кислот включает в себя 32 жирных кислоты, из которых идентифицированы 30. При этом основную долю занимает пальмитиновая кислота (33,84%). Содержание токсичных элементов и тяжелых металлов не превышает нормы СанПиН.



Проведенное исследование биосовместимости показало, что препарат «Рапамид» в концентрациях C/10 – C/5260 от исходной концентрации препарата не оказывает цитотоксического действия на клеточные культуры MDCK и VeroE6 при совместной инкубации в течение 72 часов (рисунок 1 (А., Б.)). Однако отмечено различие состояния клеточных культур через 72 часа совместной инкубации. Для культуры клеток MDCK наблюдали усиление процессов пролиферации и клеточного дыхания по результатам МТТ-теста, тогда как для культуры клеток VeroE6 эти показатели были снижены относительно контроля для концентраций препарата «Рапамид» 1/10- 1/160.

Оценка противовирусного эффекта в отношении штаммов вируса гриппа человека субтипа H1N1 штамма A/Novosibirsk/7.247/2023 и субтипа H3 штамма A/Novosibirsk/IS/2024 в двух инфицирующих дозах 1 TCID₁₀₀ и 10 TCID₁₀₀ также показала различия. При инфицировании клеточной культуры MDCK вирусом гриппа человека субтипа H1N1 штамма A/Novosibirsk/7.247/2023 наблюдали противовирусный эффект препарата при концентрации от 1/10 до 1/40 при двух инфицирующих дозах вируса гриппа 1 и 10 TCID₁₀₀. Также наблюдали эффект ингибирования процессов гибели клеток в результате их инфицирования вирусом гриппа при концентрации препарата «Рапамид» 1/80, который был более выражен при инфицирующей дозе вируса 1 TCID₁₀₀. При инфицировании клеточной культуры MDCK вирусом гриппа человека субтипа H3 штамма A/Novosibirsk/IS/2024 противовирусный эффект был отмечен для концентраций препарата «Рапамид» 1/10 и 1/20 при инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀. При увеличении инфицирующей дозы в 10 раз противовирусного эффекта не наблюдали. При инфицировании клеточной культуры MDCK вирусом гриппа птиц, потен-

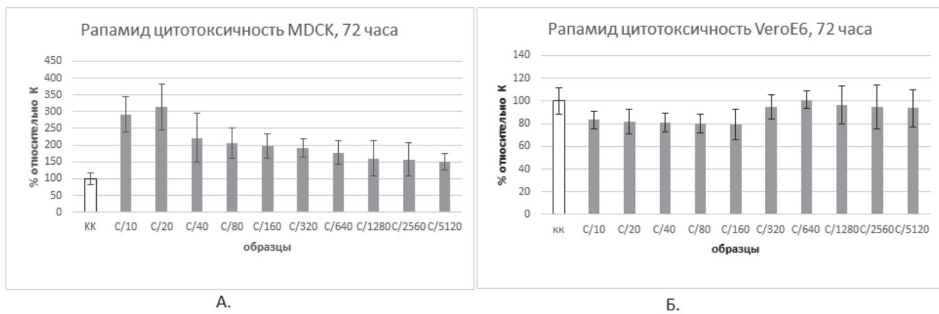


Рис.1. Результаты исследования цитотоксических свойств препарата «Рапамид» в отношении культуры клеток MDCK (А.), Vero E6 (Б.) при совместном культивировании в течение 72 часов; значения выражены в процентах относительно среднего значения контроля клеток



циально опасным для человека, субтипа H5N1 штамма A/chicken/Chelyabinsk region/2KL/Russia/2021 в инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀ было показано наличие противовирусного эффекта для концентраций препарата «Рапамид» 1/10-1/20. При увеличении инфицирующей дозы в 10 раз противовирусный эффект наблюдали для концентрации препарата «Рапамид» 1/10 (рисунок 2).

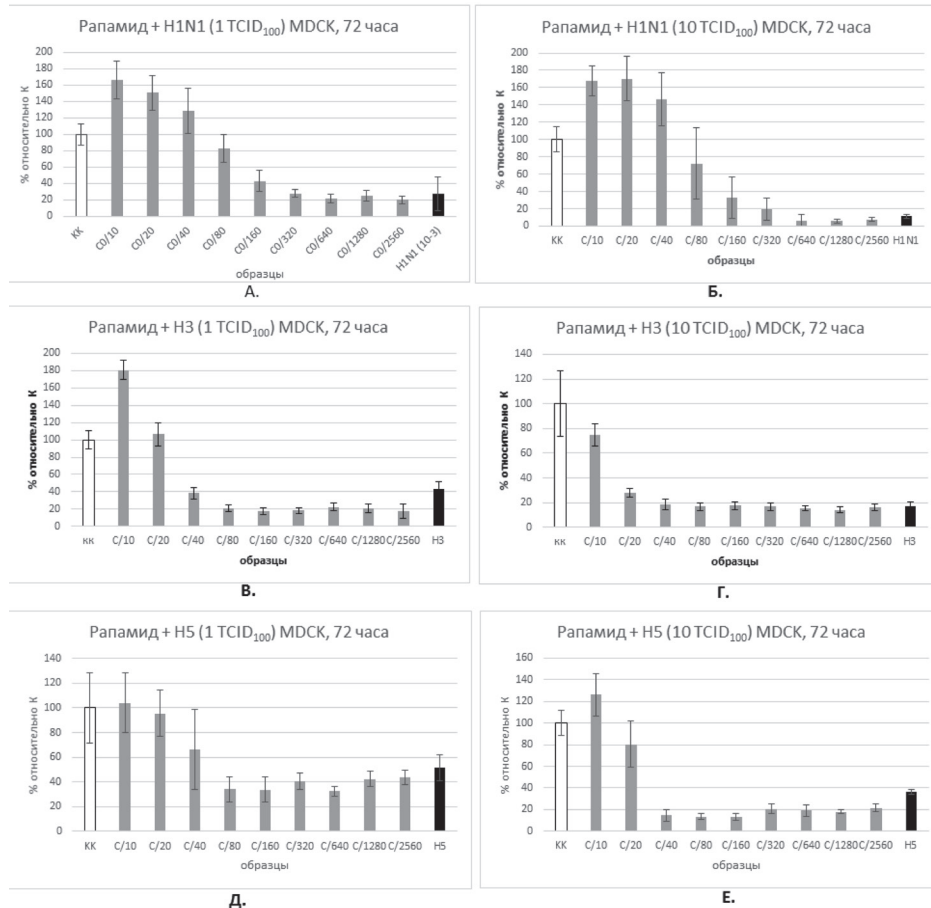


Рис.2. Результаты исследования противовирусного эффекта препарата «Рапамид» в отношении культуры клеток MDCK, инфицированной штаммами гриппа H1N1 (А. – при инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀; Б. - при инфицирующей дозе 10 TCID₁₀₀), H3 (В. – при инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀; Г. - при инфицирующей дозе 10 TCID₁₀₀), H5N1 (Д. – при инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀; Е. - при инфицирующей дозе 10 TCID₁₀₀), при совместном культивировании с препаратом в течение 72 часов; значения выражены в процентах относительно среднего значения контроля клеток



При исследовании противовирусного эффекта препарата «Рапамид» в отношении коронавируса человека SARS-CoV-2 по результатам визуальной оценки и МТТ-теста был показан ингибирующий процессы инфицирования клеток эффект препарата в концентрациях С/10 и С/20 для инфицирующей дозы вируса 1 TCID₁₀₀. При увеличении инфицирующей дозы в 10 раз этот эффект снижался (рисунок 3).

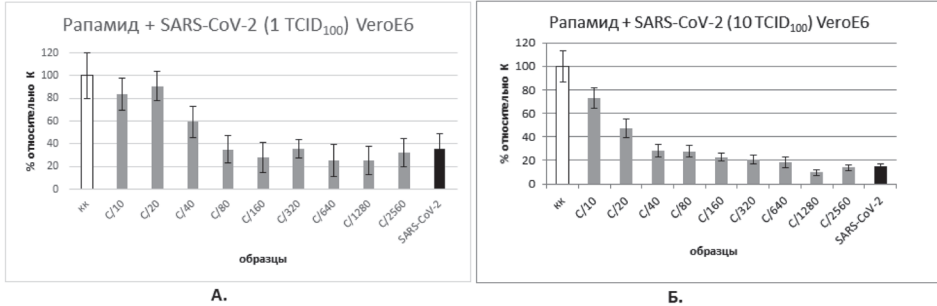


Рис.3. Результаты исследования противовирусного эффекта препарата «Рапамид» в отношении культуры клеток VeroE6, инфицированной штаммом коронавируса человека SARS-CoV-2 (А. – при инфицирующей дозе 1 TCID₁₀₀; Б. - при инфицирующей дозе 10 TCID₁₀₀), при совместном культивировании с препаратом в течение 72 часов; значения выражены в процентах относительно среднего значения контроля клеток

Выводы. Было показано отсутствие цитотоксических свойств препарата «Рапамид» в разведениях 1:10 и ниже для культур клеток MDCK и Vero E6 в модели *in vitro*. Был выявлен противовирусный эффект препарата «Рапамид» для концентраций 1:80 и выше в отношении гриппа человека субтипа H1N1. Был показан противовирусный эффект препарата «Рапамид» в отношении гриппа человека субтипа H3, а также в отношении гриппа птиц субтипа H5N1, потенциально опасного для человека, при концентрации препарата 1:20 и выше. Протективный эффект препарата при инфицировании культуры клеток коронавирусом человека SARS-CoV-2 наблюдали при концентрациях 1:20 и выше.

Список литературы:

1. Голубь Н.А., Ерохин В.Е., Рябушко В.И. Биотехнология получения продукта лечебно-профилактического назначения из двустворчатого моллюска мидии // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. 2015. Т. 11, № 2. С. 11-19.



2. Уломский Е.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Противовирусные органические соединения: учеб. пособие. г. Екатеринбург: Изд-во Урал. Ун-та, 2017. 92 с.
3. Cunha S.A., Castro R., Coscueta E.R. Hydrolysate from Mussel *Mytilus galloprovincialis* Meat: Enzymatic Hydrolysis, Optimization and Bioactive Properties. *Molecules*. 2021. № 26(17). P. 5228. DOI: 10.3390/molecules26175228.
4. Mayer A.M.S., Mayer V.A., Swanson-Mungerson M. Marine Pharmacology in 2019–2021: Marine Compounds with Antibacterial, Antidiabetic, Antifungal, Anti-Inflammatory, Antiprotozoal, Antituberculosis and Antiviral Activities; Affecting the Immune and Nervous Systems, and Other Miscellaneous Mechanisms of Action *Mar. Drugs* 2024, 22, 309. URL: <https://doi.org/10.3390/md22070309>.
5. Wu Y-H., Zhang B.-Y., Qiu L.-P. Structure Properties and Mechanisms of Action of Naturally Originated Phenolic Acids and Their Derivatives against Human Viral Infections *Curr Med Chem*. 2017. № 24(38). P. 4279-4302. PMID: 28814240 DOI:10.2174/0929867324666170815102917.

УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Танрыбердиева Т.О., Аллабердиев А.А., Дурдыева М.Х.

Туркменский государственный медицинский университет им. М. Гаррыева,
г. Ашгабат, Туркменистан

Резюме. Цель исследования. Изучить устойчивость к антимикробным лекарственным средствам у больных неспецифическими заболеваниями легких.

Материалы и методы. Клиническое исследование было проведено на базе гастроэнтерологического отделения Лечебно-консультативного центра Туркменистана имени С.А. Ниязова и отделения внутренних болезней Госпиталя с научно-клиническим центром Кардиологии. В мокроте 234 пациентов (128 – мужчин и 106 – женщин) была изучена бактериальная флора и ее устойчивость к антимикробным лекарственным средствам. Своевременное определение возбудителя неспецифических заболеваний легких и его устойчивости к антибиотикам повышает эффективность антибактериального лечения.

Ключевые слова: устойчивость к антибиотикам, неспецифические заболевания легких.



Как отмечено в «Национальной программе экономического роста Туркменистана на 2011-2030 гг.» и в книге Уважаемого Президента «Научные основы развития сферы здравоохранения Туркменистана», основными принципами сохранения здоровья являются защита населения от заразных заболеваний, постоянное и своевременное проведение мер по предотвращению распространения этих заболеваний [1]. Выполнение в полном объеме проводимой Уважаемым Президентом важной государственной программы «Здоровье» заключается в предотвращении распространения заразных заболеваний и уничтожения многих из них. Глубокое и всестороннее изучение народного медицинского опыта, достижений современной медицины, а также новых технологий позволяет достичь невообразимых результатов в сфере улучшения состояния здоровья всего населения Независимого и Нейтрального Туркменистана.

Несмотря на ежегодное увеличение разнообразия антибактериальных лекарственных средств, устойчивость к антибиотикам остается одной из основных медицинских и социальных проблем [2, 3, 4].

В настоящее время стали известны многие причины возникновения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Среди них самое важное значение имеет неуместное употребление лекарственных средств и несоблюдение правил их назначения [5, 6]. Также возникновению устойчивости способствует безосновательное назначение антибиотиков, неправильный выбор лекарственных средств, несоблюдение правил их приема, неправильное определение оптимального количества для приема и продолжительность лечения.

Решение вопроса устойчивости антибиотиков на территории Туркменистана заключается в оценке степени распространения, а также в правильном использовании результатов воздействия антибиотиков.

Цель исследования. Изучить устойчивость к антимикробным лекарственным средствам у больных неспецифическими заболеваниями легких.

Материалы и методы. Клиническое исследование было проведено на базе гастроэнтерологического отделения Лечебно-консультативного центра Туркменистана имени С.А. Ниязова и отделения внутренних болезней Госпиталя с научно-клиническим центром Кардиологии. В мокроте 234 пациентов (128 – мужчин и 106 – женщин) была изучена бактериальная флора и ее устойчивость к антимикробным лекарственным средствам.

Для определения вида заболевания легких пациентам была проведена рентгенография, компьютерная томография и спирометрия. Был изучен состав бактериальной флоры при каждой клинической форме.

Результаты и обсуждение. Возраст 68,5% больных был в пределах 41-60 лет, 31,5% пациентов – 18-40 лет. В ходе проведения исследования распространенности клинических заболеваний отмечается превалирование больных с пневмонией (39,4%). Второе место занимают больные с обострением хронического бронхита (21,2%). У 11,2% пациентов диагностировано хрони-



ческое обструктивное заболевание легких и у 15,2% - бронхиальная астма. У небольшого количества пациентов обнаружен экссудативный плеврит и острая респираторная вирусная инфекция.

В результате исследования была установлена частая заболеваемость мужчин пневмонией (44,3%) и хроническим бронхитом (42,6%). Среди женщин в 45,2% случаев была диагностирована пневмония, в 18,7% - бронхиальная астма, в 17,3% - обострение хронического обструктивного бронхита. Было проверено процентное соотношение пола пациентов и клинической формы заболевания.

При исследовании бактериальной флоры у пациентов с неспецифическими заболеваниями легких в 32,5% случаев был обнаружен *Staphylococcus epidermidis*, в 23,4% – *Streptococcus pneumoniae*, в 17,5% – *Staphylococcus aureus*, в 8,2% – *Pseudomonas aeruginosa*, в 4,3% – *Candida* и в 14,1% – смешанная флора.

При каждой клинической форме был разный состав бактериальной флоры. При пневмонии, в основном, обнаруживались *Staphylococcus epidermidis* (37,5%) и *Staphylococcus aureus* (26,3%), при экссудативном плеврите – *Streptococcus pneumoniae* (38,3%) и смешанная флора (36,7%).

При хронических обструктивных заболеваниях легких определялись *Staphylococcus epidermidis* (43,1%) и *Streptococcus pneumoniae* (18,2%), при обострение хронического бронхита – *Staphylococcus epidermidis* (34,2%) и *Staphylococcus aureus* (21,4%).

Анализ сочетанного назначения антибиотиков при заболеваниях легких показал, что в 39,6% случаев использовались цефалоспорины, в 18,2% – фторхинолоновые средства, в 12,7% – группа пенициллина, в 11,2% случаях – макролиды, в 1,7% случаях – аминогликозиды, в 5,9% – тетрациклин, в 8,9% – противогрибковые средства, в 2,7% – рифампицин и в 0,78% случаев – левомицетин. При сравнении заболеваний легких при пневмонии (43,4%), экссудативном плеврите (32,1%), хронических обструктивных болезнях легких (20,1%) и обострении хронического бронхита (57,3%) основное место в лечении занимают цефалоспорины.

Устойчивость к цефалоспорином была обнаружена в 36,7% случаев, к пенициллинам – в 29,7% случаев, к аминогликозидам – в 19,3%, к макролидам – в 21,2% случаях.

В результате проведенного исследования было показано, что устойчивость к одному из антибиотиков наблюдается у 7% пациентов, к двум антибиотикам – у 9% пациентов, к трем – у 23% пациентов и к четырем – у 62% пациентов.

Выводы. Неспецифическими заболеваниями легких в основном страдают люди старше 40 лет. Основными возбудителями заболеваний верхних и нижних дыхательных путей являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. В остальных случаях в основном отмечалась смешанная флора. У



половины больных пневмонией и трети пациентов с обострением хронического бронхита были обнаружены грибки *Candida*. Своевременное определение возбудителя неспецифических заболеваний легких и его устойчивости к антибиотикам повышает эффективность антибактериального лечения.

Список литературы:

1. Berdimuhamedov Gurbanguly. *Türkmenistanda saglygy goraýsy ösdürmegiň ylmy esaslary*. Ashgabat, 2007. 95 p.
2. Hwang AY, Gums JG. *The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale* // *Bioorg Med Chem*. 2016. № 24(24). P. 6440-6445. DOI: 10.1016/j.bmc.2016.04.027
3. Larsson D.G.J., Flach C.F. *Antibiotic resistance in the environment*. *Nat Rev Microbiol*. 2022. № 20. P. 257–269. DOI:10.1038/s41579-021-00649-x
4. Llor C., Moragas A., Bayona C., Cots J.M. *Efficacy and safety of discontinuing antibiotic treatment for uncomplicated respiratory tract infections when deemed unnecessary. A multicentre randomised clinical trial in primary care*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022. № 28(2). P. 241–247. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.07.035.
5. Lowy F.D. *Staphylococcus aureus infections* // *N Engl J Med*. 2020. № 339(8). P. 520–532. DOI:10.1056/NEJM199808203390806
6. Wang WY, Chen YH, Lee YL, Chiu CF, Tsao SM. *Comparative Analysis of Two Commercial Automated Systems with Agar Dilution for Oxacillin Susceptibility and Their Association with Genotypes of Invasive Staphylococcus aureus Isolates (2011-2021)*. *Infect Drug Resist*. 2024. №17. P. 1121-1129. DOI: 10.2147/IDR.S445211.

УДК 612.821

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МИАЛГИЧЕСКОГО
ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА/СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ
УСТАЛОСТИ И СИНДРОМА «LONG COVID»
НА ФОНЕ ЭПИДЕМИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

Улюкин И.М., Болахан В.Н., Орлова Е.С., Лялина О.Б., Сечин А.А.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Цель исследования. Рассмотрение проблемы взаимосвязи миалгического энцефаломиелиита/синдрома хронической усталости и синдрома



«Long COVID» на фоне эпидемии инфекции COVID-19 с целью улучшения качества медико-психологического сопровождения пораженных заболеванием и переболевших лиц.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, пандемия, миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости, синдрома «Long COVID», медико-психологическое сопровождение пораженных лиц.

В настоящее время вследствие текущей пандемии инфекция COVID-19 после перенесенного поражения вирусом SARS-CoV-2 некоторое количество людей сообщило о сохраняющихся и/или о новых симптомах, затрагивающих различные органы и системы, называемых «пост-острыми последствиями COVID-19» (PASC) или «длительным COVID». По разным данным, около 10% пораженных людей во всем мире имеют различные длительные формы этого заболевания. В частности миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) расценивают как неврологическое заболевание с выраженными иммунными/воспалительными проявлениями, патофизиологические механизмы которого еще не до конца изучены; это общее название сложного синдрома, возникающего у людей преимущественно после вирусной инфекции, но также инициируемого другими основными стрессорами (к примеру, возбудителями невирусных заболеваний, серьезных хирургических вмешательств, воздействием токсичных сельскохозяйственных химикатов, в ряде случаев просто сильным стрессом), для большинства пораженных заболевших сохраняющегося на всю жизнь [7]. Без установленного молекулярно-диагностического определения диагноз ставится, если основные симптомы, соответствующие определению клинического случая, сохраняются в течение шести месяцев.

Разные авторы считают, что синдром «Long COVID» охватывает людей с поствирусным синдромом, возникающим из-за одного конкретного вируса (SARS-CoV-2), но также включающим поражения, связанные с повреждением органов/систем в результате этой вирусной инфекции. Однако этот синдром отличается от МЭ/СХУ в отношении предполагаемого числа случаев и скорости их возникновения, так как его количество быстро увеличивалось после пандемии инфекции COVID-19, тогда как случаи МЭ/СХУ постепенно накапливались в течение десятилетий после изолированных инфекций. Тем не менее, полагают, что это МЭ/СХУ – классический поствирусный синдром, возможно, связанный с некоторыми специфическими особенностями, обусловленными с конкретным инфекционным вирусом [1]. Ранее считалось, что триггером МЭ/СХУ является поражение эндемичным вирусом Эпштейна-Барра, который вызывает инфекционный мононуклеоз, однако поствирусный синдром после заражения этим распространенным вирусом развивается редко; на фоне же «Long COVID» по разным данным, количество инфекций, провоцируемых вирусом SARS-CoV-2, широко варьируется [2].



Цель исследования. Рассмотрение проблемы взаимосвязи миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости и синдрома «Long COVID» на фоне эпидемии инфекции COVID-19 с целью улучшения качества медико-психологического сопровождения пораженных заболеванием и переболевших лиц.

Материалы и методы. При выполнении работы использованы материалы открытой печати, подобранные в соответствии с целью исследования, которые содержатся в отечественных и зарубежных информационных базах.

Результаты и обсуждение. Было проведено изучение значимости генетических факторов в развитии этих синдромов; отмечено, что фенотипическое совпадение, обнаруженное между показателями «Long COVID» и МЭ/СХУ, с точки зрения симптомологии и активности процессов, подтвердило предположение о том, что эти синдромы являются тесно связанными состояниями, хотя, возможно, с некоторыми особенностями, специфичными для вируса SARS-CoV-2 [3]. У обеих категорий пораженных лиц выявлена общая картина частых заболеваний в детстве, требующих значительного времени для выздоровления, с последующим приемлемым состоянием здоровья до выявления МЭ/СХУ или «Long COVID», в данных случаях полагали, что воздействие окружающей среды могло быть вызвано вакцинацией, перенесенной вирусной инфекцией, стрессом в результате жизненного кризиса; по разным данным, считалось, что либо по отдельности, либо в сочетании такие эффекты (генетические или экологические) могут дать толчок у восприимчивого человека к тому, чтобы реакция здоровья на стрессор не была преходящей, как у большинства людей, а стала хронической и постоянной. В настоящее время выявлены 14 генов, которые могут быть связаны с процессами, вероятно, дисфункциональными при МЭ/СХУ. На сегодняшний день это самое убедительное доказательство того, что среди населения существуют восприимчивые группы, которые в силу своего генетического профиля подвергаются риску развития этих синдромов, когда они подвергаются внешнему стрессору, будь то вирусная инфекция или другое стрессовое событие.

Поэтому для улучшения медико-психологического сопровождения с целью улучшения понимания определяющих особенностей, обнаруженных у пациентов с МЭ/СХУ и «Long COVID», которые а) приводят к переходу в хроническое состояние иммунного/воспалительного ответа, б) продлевают долгосрочный характер синдромов и способствуют частым рецидивам состояний, была разработана целостную модель развития этих состояний [4].

Предполагается, что в ответ на инфекцию тучные клетки, дендритные клетки и макрофаги, связанные с параганглиями, выделяют IL-1, который действует на мозг, стимулируя нейровоспалительную реакцию, а микроглия реагирует на периферическое воспаление, высвобождая воспалительные цитокины, которые могут привести к патологическому состоянию; вместе с тем, механизмы того, как периферическое воспаление приводит к активации микроглии в



настоящее время изучены недостаточно (возможно, что воспалительный рефлекс здесь играет ключевую роль, и, следовательно, развитие нейровоспаления является ответом на системное воспаление, что может объяснить многие симптомы, наблюдаемые при МЭ/СХУ); так, системные медиаторы воспаления могут действовать непосредственно на рецепторы в ГМ, что, как считается, указывает на связь между системным воспалением и нейровоспалением.

Считается, что начало в развитии МЭ/СХУ и «Long COVID» происходит, если установившаяся транзиторная иммунно-воспалительная реакция периферической системы не спадает быстро до нормального состояния, как это происходит у большинства людей, подвергшихся вирусным инфекциям или транзиторным жизненным стрессам (становится хронической) и нарушается регуляция с постоянным ощущением «постоянной угрозы»; было показано, что и легкие инфекции могут привести к хронически активированному иммунному ответу под контролем Treg (регуляторные CD4+лимфоциты), что может непреднамеренно способствовать риску развития МЭ/СХУ за счет производства более высоких уровней провоспалительных цитокинов, тем самым продлевая хроническое воспалительное состояние. Это может способствовать вторичной реакции для поддержания МЭ/СХУ и «Long COVID» как продолжающихся заболеваний с хроническим воспалительным состоянием низкого уровня.

Вероятно, хроническое воспалительное состояние приводит к атипичной передаче сигналов в головной мозг (ГМ) и центральную нервную систему (ЦНС), что активирует и поддерживает специфические компоненты микроглиального опосредованного иммунологического / воспалительного ответа ЦНС, что приводит к хроническому нейровоспалению как при МЭ/СХУ, так и при «Long COVID» [6].

Так, хронически активированная микроглия способствует воспалительным функциям, которые приводят к неврологической дисфункции, характерной для МЭ/СХУ; то есть, нейровоспаление ГМ имеет фундаментальное значение как для поддержания МЭ/СХУ, так и в плане рецидивов заболевания в ответ на экологические, физические, эмоциональные или психологические стрессы. Кроме того, было отмечено, что в стволе ГМ при МЭ/СХУ снижается объем белого вещества, с дисфункцией вегетативного центра, что приводит к синдрому постуральной ортостатической тахикардии, аритмии и нарушению дыхания.

Сигналы, стимулируемые гормонами или цитокинами организма, интегрируются с сигналами ГМ, организм на основе предыдущего опыта оценивает риск, что приводит к адаптивному болезненному поведению (усталость, содействие отдыху для сохранения ресурсов с исходом в социальную изоляцию для предотвращения передачи инфекции); предполагают, что в ГМ передача сигналов опасности может происходить через поврежденные митохондрии, действующие как сигнальные органеллы, с последующей передачей данных для активации микроглии.



Вместе с тем, предполагается, что нейровоспаление может продуцировать аномально большое количество гормона стресса, в частности, серотонина, комплексное воздействие которого на ГМ вызывает многие неврологические симптомы, наблюдаемые при МЭ/СХУ. Избыток серотонина, как считается, приводит ко многим аномальным симптомам (дисфункциональное сокращение мышц за счет торможения двигательных нейронов, мигрень, нарушение сна, одышку, гипералгезию и когнитивную дисфункцию), а также к высвобождению дофамина и норадреналина, что может объяснить другие физиологические изменения, наблюдаемые при МЭ/СХУ, связанные с памятью, настроением, желудочно-кишечными проблемами, со свертыванием крови; кроме того, было показано, что высвобождение дофамина и его самоокисление до аминоксима могут привести к митохондриальной дисфункции, обнаруженной у пациентов с МЭ/СХУ.

Известно, что ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» (ОГН) отвечает за опосредование наших воспалительных и иммунных реакций и их предотвращение повреждения нашего собственного тела; в тех случаях, когда первоначальный стрессор не устраняется, эта ось будет неоднократно активироваться, что приведет к ее дисфункции и снижению чувствительности к стрессу (это снижение чувствительности известно как усталость надпочечников, или дисфункция кортизола; пациенты с этим заболеванием испытывают такие симптомы, как миалгия, усталость, потеря памяти, затуманивание сознания, болевые ощущения, перепады настроения, мышечное напряжение, бессонница, и ортостатическая гипотония, что характерно МЭ/СХУ и «Long COVID»).

Кроме того, считается, что длительно высокий уровень серотонина может привести к хронической реактивации ОГН, которая, по разным данным, может повлиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усиливая нейровоспалительную реакцию (системное воспаление может увеличить миграцию клеток микроглии в сосуды головного мозга; непосредственную ответственность за это, как полагают, могут нести астроциты, секретирующие IL-17A).

Известно, что вирус Эпштейна-Барра существует в латентном состоянии у большей части населения, а его реактивация играет определенную роль в продлении как МЭ/СХУ, так и «Long COVID»; другие вирусы также считаются триггерами МЭ/СХУ. Так, реактивация вируса герпеса 6 типа (HHV-6) у больных активирует мультисистемную, провоспалительную реакцию [5].

В отношении терапевтических возможностей для МЭ/СХУ и «Long COVID» выделяют области, где терапевтическая интервенция может быть полезной: (i) переход от временной воспалительной реакции к хронической; (ii) хроническое флюктуирующее нейровоспаление; (iii) управление реакцией на стресс; (iv) перепроизводство серотонина; (v) реактивация вирусов; (vi) манипулирование микробиомом (как только станет лучше понятна связь с развитием и/или поддержанием хронического поствирусного состояния) и (vii) преодоление дисфункции производства энергии.



В частности, отмечено, что низкие дозы налтрексона (LDN), по-видимому, способны регулировать активность иммунных клеток микроглии в центральной нервной системе и контролировать провоспалительные факторы, вызывающие нейровоспаление, что может облегчить симптомы МЭ/СХУ и «Long COVID». Считается, что воздействия на нейровоспаление может быть достаточно и для снижения чувствительности больных к стрессу.

В соответствии с предположением о том, что симптомы как «Long COVID», так и МЭ/СХУ могут быть связаны с окислительно-восстановительным дисбалансом, который, в свою очередь, связан с воспалением и дефектами энергетического, в схему лечения для восстановления окислительно-восстановительного дисбаланса в организме включают препараты для стимуляции эндогенных защитных механизмов

Выводы. Продолжающаяся пандемия инфекции COVID-19, вероятно, значительно увеличит число людей, у которых разовьется «Long COVID» или МЭ/СХУ. Имеющиеся гипотезы о факторах, способствующих возникновению этих состояний, включают повреждение тканей, вирусные резервуары, аутоиммунитет, постоянное воспаление, а ситуация после перенесенного заболевания, включает в себя множество клинических симптомов поэтому необходим междисциплинарный подход к медико-психологической помощи пораженным людям (так как в настоящее время нет четких и однозначных клинико-лабораторных тестов и терапевтических решений для принятия резолюций по данным пациентам). Однако дальнейшие исследования приведут к фундаментальным ответам о базовой биологии как синдрома «Long COVID», так и МЭ/СХУ, к новым стратегиям вмешательства, которые позволят снизить заболеваемость и социальные / экономические издержки этих нарушений.

Список литературы:

1. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. № 21(3). P. 133-146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
2. Kasimir F., Toomey D., Liu Z., et al. Tissue specific signature of HHV-6 infection in ME/CFS // *Front. Mol. Biosci.* 2022. № 9. P. 1044964. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1044964.
3. O'Mahoney L.L., Routen A., Gillies C., et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis // *eClinicalMedicine.* 2023. № 55. P. 101762. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101762.
4. Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M., et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *J. Adv. Res.* 2022. № 40. P. 179-196. DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.013.



5. Tate W., Walker M., Sweetman E., et al. *Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in ME/CFS and Long COVID to Sustain Disease and Promote Relapses* // *Front. Neurol.* 2022. № 13. P. 877772. DOI: 10.3389/fneur.2022.877772.
6. Visser D., Golla S.S.V., Verfaillie S.C.J., et al. *Long COVID is associated with extensive in-vivoneuroinflammation on [18F]DPA-714 PET*. // *medRxiv*. 2022. P. 22275916. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.06.02.22275916>.
7. Walker M.O.M., Hall K.H., Peppercorn K., Tate W.P. *The significance of oxidative stress in the pathophysiology of Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)* // *Med. Res. Arch.* 2022. № 10(9). P. 1–22. DOI: <https://doi.org/10.18103/mra.v10i9.3050>.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ

Халилова З.Т., Касимов И.А., Ульмасова С.И., Бурибаева Б.И.

Ташкентский педиатрический медицинский институт,
г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Вирусный Гепатит А (ВГА) занимает ведущее место среди других заболеваний печени, и на его долю приходится 65-75% всех вирусных гепатитов. Несмотря на то, что восприимчивость к ВГА всеобщая, наиболее часто заболевание регистрируются у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3-12 лет и в организованных коллективах) и у молодых людей (20-29 лет). В статье представлены клинико-эпидемиологические особенности ВГА у детей. В инфекционной больнице случаи ВГА чаще (51,5%) были зарегистрированы у детей школьного возраста, чем у 285 (23,9%) детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Клинически проявлялось острым началом болезни по гриппоподобному и диспепсическому варианту и выраженным синдромом интоксикации, наиболее чаще (58,3%) протекала в тяжелой и среднетяжелой (41,7%) формах болезни. В целях расширения охвата иммунизации всего населения и ее доступности от ВГА, необходимо внедрение ее в «Национальный календарь профилактических прививок РУз», что сыграет немаловажную роль в снижении заболеваемости вирусным гепатитом «А» среди детей.

Ключевые слова: эпидемиология, клиника, вирус гепатита А, дети.

Актуальность. ВГА занимает ведущее место среди других заболеваний печени и на его долю приходится 65-75% всех вирусных гепатитов. Несмотря на то, что восприимчивость к ВГА всеобщая, наиболее часто заболевание реги-



стрируются у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3-12 лет и в организованных коллективах) и у молодых людей (20-29 лет). Восприимчивость детей в возрасте до 1 года к ВГА низкая по причине сохранения у них пассивного иммунитета, переданного от матери. Вирусный Гепатит А (ВГА) – это острое инфекционное заболевание, которое вызывается РНК-содержащим вирусом, относится к семейству Picornaviridae, роду Hepatovirus, с фекально-оральным механизмом заражения и характеризуется острым началом, кратковременными симптомами интоксикации, быстро преходящими нарушениями печеночных функций, циклическим и доброкачественным течением, с благополучным исходом [1-5].

Цель исследования. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей ВГА у детей в сезонный эпидемический подъем ВГА.

Материалы и методы. Диагноз ВГА был выставлен на основании данных эпидемиологических исследований, клиники с изменениями биохимических параметров, а также определения антител к ВГА (анти-HAV IgM) иммуноферментным методом (ИФА), госпитализированных в инфекционное отделение РСНПМЦЭМИПЗ РУз. Проведен статистический ретроспективный эпидемиологический анализ данных по заболеваемости гепатитом «А» среди населения Республики Узбекистан в целом.

Результаты исследования. В 2023 году в Республике Узбекистан был зарегистрирован сезонный эпидемический подъем ВГА (66994 случаев), чем за этот же период в 2022 году (29660 случаев) и наиболее увеличение количества больных детей с ВГА было зарегистрировано в сезон выявляемости начиная с сентября месяца. Кроме того, также установлено, что в 2023 году из общего числа заболевших в Республике было зарегистрировано 52502 детей в возрасте до 14 лет, а в 2022 году всего 26994 детей в возрасте до 14 лет, что на 25508 случая констатировано больше.

Из числа 1191 детей с ВГА, госпитализированных за январь – декабрь месяца 2023 года в инфекционное отделение РСНПМЦЭМИПЗ РУз относительно чаще 614 (51,5%) заболевание было зарегистрировано у детей школьного возраста от 5 до 14 лет, чем у 285 (23,9%) детей в возрасте от 1 года до 5 лет.

Под нашим наблюдением находилось 72 (11,7%) больных детей, находящихся на стационарном лечении. Из анамнеза болезни всех детей с ВГА установлено, что инкубационный период протекал от 15 до 45 дней, а длительность продромального (преджелтушного) периода составила 4-8 дней (в среднем 5-7 суток) и характеризовалась у большинства 65 (90,3%) острым началом и выраженным синдромом интоксикации, с повышением температуры тела до 38-40 °С в течение 1-3 суток, и дети жаловались на головную боль 58 (80,5%), снижение аппетита 54 (75%), горький вкус во рту и дурной запах изо рта 36 (50%), тошноту 35 (48,6%), чувство тяжести в эпигастральной области 32 (44,4%), боли в правом подреберье 25 (34,7%). А также у большинства детей 42 (58,3%)

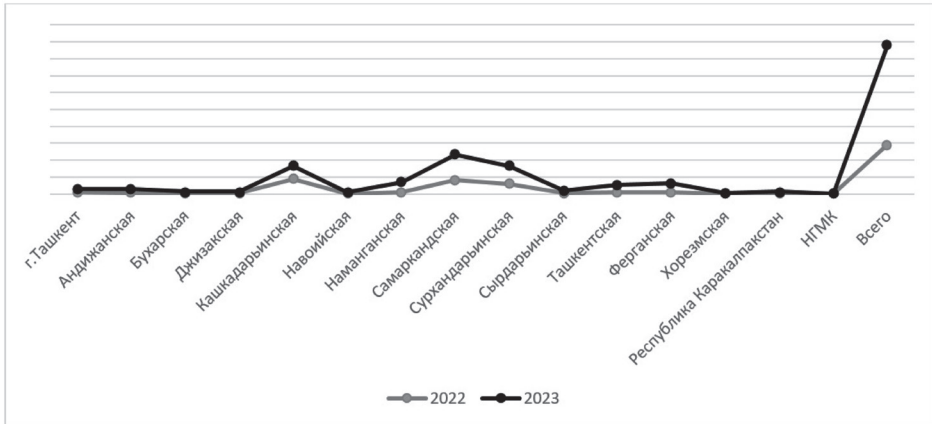


Рис.1.
Динамика заболеваемости ВГА в разрезе административных территорий по РесУз за период 2022-2023 гг.

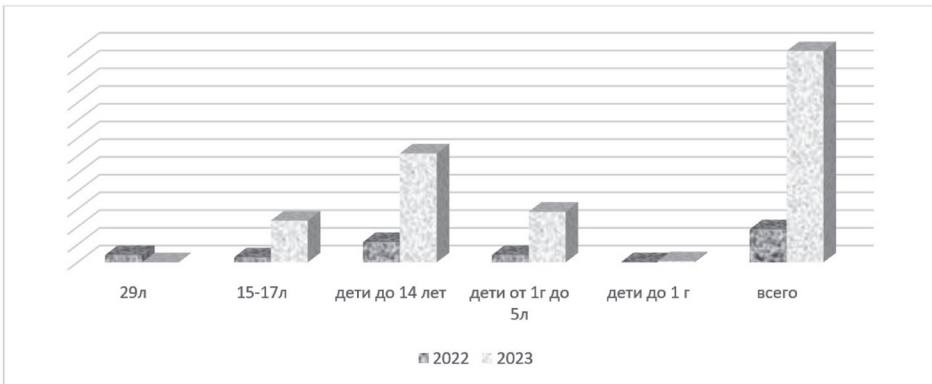


Рис.2.
Динамика заболеваемости ВГА в разрезе административных территорий по РесУз за период 2022-2023 гг.

выявлялись характерная раздражительность и повышенная нервозность, у 39 (54,2%) капризность и потеря интереса к играм, у 26 (36,1%) нарушения сна в виде инверсии сна и у 25 (34,7%) отмечалась повторная рвота, у 12 (16,7%) детей многократная рвота. А также, у 15 (20,8%) с ВГА детей отмечался метеоризм, у 19 (26,4%) детей запоры. К концу преджелтушного периода у всех детей отмечалась цветом темного пива моча, у большинства 53 (73,6%) детей



отмечался кашицеобразный ахоличный стул. Продолжительность периода разгара у всех детей составлял с ВГА в среднем 2–3 недели. Следует отметить, что желтуха у детей с ВГА появилась внезапно, в течение 1–2 суток «за одну ночь», и с появлением желтушного синдрома у большинства 69 (95,8%) детей отмечалось улучшение общего самочувствия, и было установлено уменьшением жалоб, связанных с нормализацией температуры тела до нормальных или субфебрильных показателей, уменьшением головной боли и других интоксикационных проявлений, что служит важным дифференциально-диагностическим признаком ВГА. Было выявлено, что желтушное окрашивание у большинства 70 (97,2%) детей появилась в начале периода на слизистой оболочке полости рта (уздечка языка, твердое небо), позже на склерах, на коже и нарастала быстро, достигая обычно максимума за 3-5 дней, в последующие 5-10 дней держалась на одном уровне, а затем интенсивность желтухи уменьшалась через 2-3 суток и исчезала через 7-10 суток. Кроме того, в желтушном периоде почти у всех детей отмечался астенический синдром и увеличение печени, причем у 55(76,4%) детей при пальпации выявлялась болезненная, у 11(15,2%) детей установлено увеличение селезенки, у 45 (62,5%) детей умеренная брадикардия и понижение артериального давления, у 35(48,6%) глухость сердечных тонов, у 23(31,9%) детей обложенность языка.

В дальнейших исследованиях нами проанализированы биохимические показатели у детей больных ВГА. Проанализированы такие показатели, как общий белок и его фракций, печеночно-специфические ферменты АЛТ, АСТ (аланинамино- и аспартатаминотрансферазы), билирубин и его фракции, а также белково-осадочные пробы. Так при биохимическом исследовании крови с начала заболевания у всех детей с ВГА выявляют повышение активности АлАТ и АсАТ в 4 и более раз от нормативных данных. Причем активность АлАТ превалирует, чем активность АсАТ в два и более раз, что является ранним и надежным индикатором повреждения гепатоцитов. В моче отмечалось увеличение количество уробилина, а в конце преджелтушного периода обнаруживаются желчные пигменты. В желтушном периоде у всех детей в крови отмечалось повышение общего билирубина, причем у 42 (58,3%) в пределах 85-190 мкмоль г\л., у 30 (41,6%) мкмоль г\л. причем преимущество за счет повышения уровня связанного билирубина, активности щелочной фосфатазы выше 105 Ед\л, а также уменьшением (исчезновением) уробилиновых тел в моче. Лечение детей с ВГА проводилось согласно утвержденным клиническим протоколам (Приказ №542 от 27 августа 2018 года «О дальнейшем совершенствовании мер по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов в Республике Узбекистан»).

Распространенность гепатита А можно снизить при помощи неспецифической профилактики – это улучшение санитарных условий, повышение безопасности пищевых продуктов, обеспечение достаточных объемов снабжения безопасной питьевой водой, организация в населенных пунктах надлежащей



утилизации сточных вод и соблюдение правил личной гигиены – это регулярное мытье рук перед едой и после посещения туалета. Программа иммунизации населения против инфекционных заболеваний всегда являлась и продолжает оставаться в Узбекистане одним из основных приоритетов общественного здравоохранения и частью всесторонней заботы государства о здоровье граждан, прежде всего детей. Важным достижением страны на протяжении многих лет является высокая политическая приверженность программе иммунизации, что демонстрируется высоким показателем охвата иммунизацией и выполнением текущих обязательств по совместному финансированию в отношении плановых вакцин [6]. В Республики Узбекистан от 2021 года, вакцинация против гепатита «А» проводится по эпидемиологическим показаниям. Но наиболее эффективным средством борьбы с гепатитом А является плановая иммунизация детей, т.е. необходима корректировка метода специфической профилактики и внедрение ее в «Национальный календарь профилактических прививок», тем самым расширяя охват иммунизации и доступности всего населения, что сыграет немаловажную роль в снижении заболеваемости вирусным гепатитом «А» среди организованных детей.

Выводы. Таким образом, в период эпидемической вспышки заболевания, ВГА в инфекционной больнице при РСНПМЦЭМИПЗ чаще (51,5%) было зарегистрировано у детей школьного возраста, чем у 285 (23,9%) детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Клинически проявлялось острым началом болезни по гриппоподобному и диспепсическому варианту и выраженным синдромом интоксикации, наиболее чаще (58,3%) протекала в тяжелой и среднетяжелой (41,7%) формах болезни. По результатам анализа статистических данных, учитывая неблагоприятную эпидемическую обстановку по выявляемости ВГА по республике, в целях расширения охвата иммунизации всего населения и доступности, необходима корректировка метода профилактики и внедрение ее в «Национальный календарь профилактических прививок», что сыграет немаловажную роль в снижении заболеваемости вирусным гепатитом «А» среди организованных детей.

Список литературы:

1. Кареткина Г.И. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем // *Инфекционные болезни*. 2014. № 3. С. 38–48.
2. Кареткина Г.И. Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики // *Лечащий врач*. 2010. № 10. С. 20–24.
3. Национальная программа иммунизации Республики Узбекистан, Приказ №36 от 2015.27.01 «О проведении и организации иммунопрофилактики регулируемых инфекционных заболеваний». URL: <https://privivki.uz/ru/medical/42/>



4. Учайкин В.Ф., Шамиева О.В. *Инфекционные болезни у детей: учеб.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с. (154 экз.)
5. Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Чередниченко Т.В. *Отдаленные последствия гепатита А у детей // Детские инфекции № 3, 2014. с. 54-61.*
6. *Эпидемиологический надзор за гепатитом А: метод. указания.* М., 2011. 14 с.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИНА-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ КАК МАРКЕРА РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Хомякова Т.И.^{1,2}, Бабаев М.А.¹, Диатроптова М.А.¹, Макарова О.В.¹,
Хомяков Ю.Н.², Гринь О.О.¹, Мхитаров В.А.¹

¹ФГБНУ «Российский национальный центр хирургии
им. академика В.Б. Петровского»,

²НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный
университет «Синергия»,
Москва

Резюме. Поиск прогностических маркеров инфекционно-воспалительных осложнений при хирургических операциях является актуальной задачей медицины. Эндотелин рассматривают как один из важнейших регуляторов морфофункционального состояния эндотелия сосудов, которое может меняться на самых первых этапах инфекционно-воспалительного процесса. Значение показателя ET-1 в сыворотке крови у здорового человека варьирует в зависимости от метода определения, возраста, пола и других показателей. Эндотелиальная дисфункция является одним из центральных звеньев хронических патологий сердечно-сосудистой системы. Влияние оперативного вмешательства у пациентов с заболеваниями сердца на показатель ET-1 не изучено. Целью настоящего исследования было определение уровня ET-1 в сыворотке крови пациентов кардиохирургического профиля и влияние на него оперативного вмешательства. Было установлено, что значение этого показателя повышено по сравнению с данными, упоминаемыми в литературе для пациентов со стабильной стенокардией напряжения, у которых показатель определяли тем же методом с применением наборов того же производителя. На первый день после операции у всех пациентов отмечено снижение этого



показателя. На третий день отмечалось повышение этого показателя, более выраженное в группе без инфекционно-воспалительных осложнений, однако в связи с значительным разбросом индивидуальных данных достоверных различий не выявлено.

Ключевые слова: эндотелин-1, диагностические маркеры, инфекционно-воспалительные осложнения.

Введение. Эндотелин-1 (ЕТ-1) относится к числу биологически активных бициклических полипептидов широкого спектра действия. ЕТ-1 представляет собой олигопептид из 21 аминокислот. Выработка ЕТ-1, наиболее распространенной формы ЕТ, инициируется в эндотелии путем синтеза предшественника proЕТ-1, который расщепляется до proЕТ-1. ЕТ-1 является самым распространенным из семейства эндотелинов [1], а также самым мощным вазоконстриктором, который в 10 раз сильнее ангиотензина II и в 100 раз превышает эффект норадреналина. ЕТ-1 участвует в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний, и его роль в патофизиологии ишемически-реперфузионных повреждений достаточно хорошо изучена. Показано, что уровень ЕТ-1 повышается в первые часы после перенесенного инфаркта миокарда [2] что приводит к уменьшению эффективности восстановления кровотока в микроциркуляторном русле и снижает эффективность лечения. Установлено, что эндотелий влияет на сосудистый тонус опосредованно через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и модулирует сократительную активность гладкомышечных клеток. Значение ЕТ-1 для здоровых людей строго не установлено, по данным литературы он варьирует в зависимости от типа лабораторных наборов для определения. В работе Либова И.А с соавторами (2008) было проведено обследование группы практически здоровых добровольцев, а также группы больных ИБС с наличием доказанных гемодинамически значимых стенозов по данным коронароангиографии и последующим проведением стентирования коронарных артерий [3]. Уровень ЕТ-1 в крови практически здоровых составил 0,2409 фмоль/мл. В группе пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику до и после стентирования коронарных артерий ЕТ-1 в среднем был равен 2,094 и 1,071 фмоль/мл соответственно, что было достоверно выше верхней границы нормы и показателей в группе здоровых добровольцев [3].

В статье Biel V. et al [4] при сравнительной оценке параметров, характеризующих состояние эндотелия у здоровых пациентов, определяли уровень bigЕТ-1, который составил 0,182 (0,141 – 0,309) фмоль/мл. У лиц с гипертензией уровень big ЕТ-1 был незначительно выше и составил 0.21 (0,13 – 0,416) фмоль/мл. Следует, однако, отметить, что bigЕТ является предшественником ЕТ-1 поэтому только косвенно можно сравнивать данные полученные в отношении bigЕТ и ЕТ-1. Таким образом, влияние оперативного вмешательства у



пациентов с заболеваниями сердца на ET-1 до конца не изучено, характер динамики этого показателя неясен. Данные о возможности использования его в качестве маркера инфекционных осложнений разрозненны

Цель исследования. Определить уровень ET-1 в сыворотке крови пациентов кардиохирургического профиля и до, и после оперативного вмешательства у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями и без них.

Материалы и методы. Была проведена оценка динамики ET-1 в сыворотке крови у пациентов мужского пола с аневризматической болезнью аорты на 1 и 3 сутки после оперативного вмешательства по сравнению с исходным уровнем. Оценивали различия этого показателя у пациентов с развившимися впоследствии инфекционно-воспалительными осложнениями (ИВО) и без осложнений. Пациенты находились на лечении в кардиохирургическом отделении РНЦХ им В.Б. Петровского (Москва). Для проведения исследования с использованием образцов крови человека было получено разрешение локальной этической комиссии ФГБНУ «РНЦХ им.акад. Б.В.Петровского» (Протокол №4 от 20.04.2023). От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). Пациенты поступали в отделение кардиохирургии ФГБНУ с мая 2023 по июнь 2024 года для проведения оперативного вмешательства по поводу расслаивающей аневризмы торако-абдоминального отдела аорты. Общее количество пациентов составило 27 человек, группу 1 составили 16 пациентов, которым не потребовалось применение антибиотиков в послеоперационном периоде. В группу 2 вошли 14 пациентов, у которых в послеоперационном периоде развились ИВО. По клиническим симптомам состояние пациентов в группе 2 характеризовалось наличием 2 или более признаков ИВО, а также с более чем одним признаком органной дисфункции. По возрасту, индексу массы тела (ИМТ), индексу коморбидности Чарлсона (ИКЧ), объему интраоперационной кровопотери, общему объему кровопотери и времени пребывания в условиях искусственного кровообращения (ИК) группы достоверно не отличались. Пробы крови были получены до операции (день 0) и на 1 и 3 дни после операции. У пациентов вакуумным методом проводили забор крови из вены в 8 мл пробирки с активатором свертывания и гелем. Кровь центрифугировали 15 мин при 3 тыс. оборотов не позднее 1 часа после взятия. Сыворотку хранили в пробирках типа «эпшендорф» при температуре -40°C. Перед постановкой иммуноферментного анализа сыворотки размораживали при комнатной температуре. Для определения уровня эндотелина-1 (ET-1) применяли наборы ELISA Kit Endothelin-1(EDN1) (производитель «Wuhan Fine Biotech Co»., Ltd.(FineTest) China)), исследование проводили в соответствии с инструкцией производителя. Статистический анализ полученных



данных был сделан с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Полученные результаты представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) в связи с распределением, отличающимся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Результаты. Значение уровня ET-1 в группе 1 (без ИВО) и группе 2 (с ИВО) до операции статистически достоверно не отличались друг от друга (Рисунок 1) и составили 27,28 (15,61-63,52) пг/мл и 34,95 (12,64-51,8) пг/мл, соответственно. На первый день после операции в обеих группах произошло снижение этого показателя. На третий день в группе 1 (без ИВО) отмечалось повышение этого показателя, более выраженное в первой группе (без ИВО). В группе с ИВО следует отметить также больший разброс индивидуальных данных.

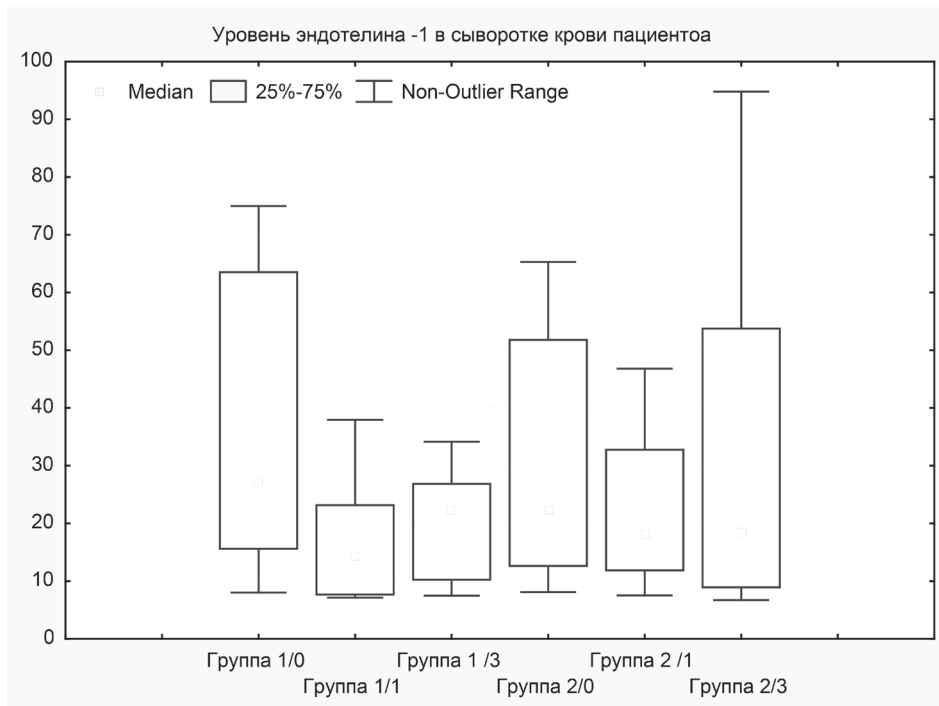


Рис.1.

Динамика уровня ET-1 в сыворотке крови пациентов до операции (день 0) и на 1 и 3 дни после операции. Группа 1- без инфекционно-воспалительных осложнений. Группа 2 – с инфекционно-воспалительными осложнениями



Таблица 1.

Значение ET-1 в группах 1 (без ИВО) и 2 (с ИВО) на 1 и 3 сутки после операции по сравнению с исходным уровнем

рМ/ml	Median	LQ	UQ
Группа 1, до операции	10,94	6,26	25,47
Группа 1, 1 сутки	5,78	3,08	9,29
Группа 1, 3 сутки	8,90	4,11	10,76
Группа 2 до операции	8,95	5,07	20,77
Группа 2, 1 сутки	7,26	4,76	13,14
Группа 2, 3 сутки	7,44	3,58	21,56

Таким образом, у пациентов с аневризматической болезнью аорты до операции уровень ET-1 значительно варьирует от 6,26 до 25,47 пг/мл. Кардиохирургическое вмешательство приводит к снижению этого показателя на 1 сутки с дальнейшим повышением его к 3 суткам. Достоверных различий между пациентами, у которых развились ИВО не выявлено. При сравнении данных, полученных для пациентов с аневризматической болезнью аорты по уровню ET-1 с данными литературы [5] (у пациентов со стабильной стенокардией напряжения) можно видеть превышение этого показателя в 10 раз, что может свидетельствовать о более тяжелой дисфункции эндотелия у данной категории больных, что укладывается в общую картину патогенеза заболевания.

Выводы. С точки зрения доказательной медицины, ET-1 не может рассматриваться как самостоятельный маркер для дифференцировки кардиохирургических пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями и без них. Тем не менее, при оценке состояния эндотелия у пациентов кардиологического профиля повышение уровня ET-1 может послужить маркером высокого риска развития аневризмы аорты. При этом, будучи включен в панель маркеров, при достаточно большой выборке эндотелин-1 способен повлиять на оценку риска развития осложнений у пациентов с аневризматической болезнью аорты: при повышении уровня ET-1 на 3 день после операции риск развития ИВО может быть ниже, чем при стабильно низком уровне, достигнутом на 1 день после операции или при незначительном его повышении на 3 день.

Список литературы:

1. Либов И.А., Киселев М.В., Смирнова В.Ю., Автандилов А.Г., Яковлев В.Н. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией. РМЖ. 2008. № 4. 211 с. URL: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Prognosticheskaya_rol_y_endotelinal_i_vozmoghnosti_ego_korrekcii_u_bolynyh_s_nestabilnoy_stenokardiey/#ixzz8ixcFFzZI.



2. Шурыгин М.Г. Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 1 (89). С. 125-129.
3. Biel V., Novak J., Rimalova V., Tomandlova M., Tomandl J., Spac J., Soucek M. Levels of endothelial substances in patients with newly identified hypertension compared with healthy controls. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021. № 165(4). P. 395-401. DOI: 10.5507/bp.2020.062. PMID: 33463628.
4. Furchgott RF, Cherry PD, Zawadzki JV, Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984. № 6 Suppl 2. P. 336-343. DOI: 10.1097/00005344-198406002-00008. PMID: 6206342.
5. Pronko T.P., Snezhitskiy V.A., Shulika V.R. Endothelial dysfunction, systemic inflammation, platelet aggregation properties and their relationship in patients with stable stenocardia. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020. № 19(1). P/ 22–28. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-22-28.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП РИСКА ТЯЖЕЛОГО/ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГРИППА ПО ЧАСТОТЕ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цветков В.В.², Лиознов Д.А.^{1,2}, Ренёв В.Д.¹, Токин И.И.^{2,3},
Зубкова Т.Г.², Дроздова Ю.В.⁴

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ,

²ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России,

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,

⁴Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
«Городская поликлиника 34»,
Санкт-Петербург

Резюме. Более высокая, чем в общей популяции, частота тяжелого и осложненного течения гриппа регистрируется в группах высокого риска, к которым относятся [1]: лица старше 65 лет, пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями дыхательной системы, эндокринной системы, хроническими заболеваниями почек, пациенты с онкогематологическими заболеваниями, ожирением, а также дети младше 2 лет и беременные.



Цель. Сравнительный анализ частоты развития бактериальных осложнений у пациентов из различных групп риска тяжелого и осложненного течения гриппа.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было проведено простое многоцентровое наблюдательное исследование, в которое включено 1867 больных с гриппом из групп тяжелого/осложненного течения заболевания. Все пациенты были обследованы и получали терапию в соответствии с текущими клиническими рекомендациями по лечению гриппа у взрослых. Для оценки различий между группами по номинальным признакам применялись критерий согласия Пирсона (хи-квадрат) или двусторонний точный критерий Фишера.

Выводы. Развитие бактериальных осложнений отмечалось у 23,3% обследованных больных гриппом. Установлено, что среди пациентов с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом бактериальные осложнения гриппа развивались статистически значимо чаще. Развитие бронхита с продуктивным кашлем наблюдалось чаще среди пациентов с заболеваниями легких.

Ключевые слова: грипп, осложнение гриппа, группа риска тяжелого/осложненного течения гриппа, бактериальная пневмония, бронхит, морбидное ожирение, сахарный диабет.

Цель. Сравнительный анализ частоты развития бактериальных осложнений у пациентов из различных групп риска тяжелого/осложненного течения гриппа.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено простое многоцентровое наблюдательное исследование (11 клинических центров). В исследование включено 1867 больных гриппом, обратившиеся за медицинской помощью в поликлиники Санкт-Петербурга в период с октября 2023 г. по апрель 2024 г. Все пациенты были старше 18 лет и соответствовали как минимум одной из групп риска тяжелого/осложненного течения гриппа: возраст старше 60 лет, наличие заболеваний легких (бронхиальная астма, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь и др.), наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь II-III ст., нарушения сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др.), ожирение (индекс массы тела >30), наличие заболеваний почек (хроническая почечная недостаточность, хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) или сахарный диабет I-II типов. В исследование включали только амбулаторных больных с лабораторно-подтвержденным или клиническим диагнозом «Грипп» легкой или среднетяжелой степенью тяжести, обратившиеся за медицинской помощью в течение первых 36 часов от времени появления первых симптомов болезни. Не включали пациентов, имеющих при первичном обследовании признаки развития бактериальной инфекции, показания к назначению антибактериальных препаратов и показания к госпитализации, а также лица, са-



мостоятельно начавшие прием противовирусных/антибактериальных препаратов. Все пациенты, включенные в исследование, обследованы и получали терапию в соответствии с текущими клиническими рекомендациями по лечению гриппа у взрослых.

Статистический анализ собранных данных проводился с использованием программной среды «R» (версия 4.3.2). Групповые номинальные показатели представлены в виде частот встречаемости признака в абсолютных величинах и процентах. Для оценки различий между группами по номинальным признакам формировались таблицы сопряженности и применялись критерий согласия Пирсона (хи-квадрат) или двусторонний точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение. Бактериальные осложнения гриппа зарегистрированы у 23,3% больных ($n=434$). Наиболее часто встречаемой нозологией среди всех бактериальных осложнений был бронхит с продуктивным кашлем (11,1%), реже наблюдались бактериальные осложнения ЛОР органов (7,6%) и значительно реже – бактериальная пневмония (2,4%).

Среди всех обследованных доля лиц в возрасте старше 60 лет составила 69,2% ($n=1292$), наличие сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено у 80,0% ($n=1493$) больных, пациентов с сахарным диабетом или ожирением – 33,6% ($n=628$), с заболеваниями почек – 8,8% ($n=165$), с заболеваниями легких – 18,7% ($n=349$). Один и тот же пациент мог относиться к нескольким группам риска, а также мог иметь больше одного бактериального осложнения. У части обследованных сведения о наличии или отсутствии бактериальных осложнений не были представлены ввиду неявки пациента на заключительный визит исследования.

Установлено, что частота развития бактериальных осложнений, в том числе осложнений со стороны ЛОР органов, бронхита и пневмонии, значимо не отличалась в подгруппах больных в зависимости от возраста (старше и младше 60 лет), наличия сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек.

Из 612 пациентов с сахарным диабетом или ожирением бактериальные осложнения были зарегистрированы у 26,14% ($n=160$), в то время как из 1163 пациентов без метаболических нарушений – лишь у 15,1% ($n=175$) ($p<0,001$). Частота развития бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов, бронхита с продуктивным кашлем и пневмонии также значимо отличалась в подгруппах больных в зависимости от наличия или отсутствия метаболических нарушений ($p<0,001$, $p=0,002$ и $p=0,047$, соответственно).

Из 331 пациентов с хроническими заболеваниями легких бронхит с продуктивным кашлем был зарегистрирован у 16,8% ($n=55$) больных, против 8,5% ($n=119$) в подгруппе пациентов без заболеваний легких ($p<0,001$). Кроме того, частоты развития бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов также значимо различались в подгруппах больных в зависимости от наличия или отсутствия хронических заболеваний легких ($p=0,022$).



Выводы. 1. Развитие бактериальных осложнений гриппа отмечалось у 23,3% обследованных больных из групп риска. 2. Установлено, что среди пациентов с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом бактериальные осложнения гриппа, в том числе со стороны ЛОР-органов, бронхита с продуктивным кашлем и пневмонии, развивались статистически значимо чаще. 3. Развитие бронхита с продуктивным кашлем и бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов наблюдалось чаще среди пациентов с заболеваниями легких.

Список литературы:

1. CDC, *People at increased risk for Flu complications, September 2024* – URL: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>.

**КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
ВЫЗВАННАЯ SARS-COV-2 И ЕЕ
ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ (LONG-COVID).
ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

Чернов В.С.^{1,2}, Козлов К.В.³, Патлусов Е.П.^{1,2}

¹ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»,

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
г. Екатеринбург,

³ФГББОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. В обзоре освещены вопросы современного подхода к инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Приведены свежие данные по заболеваемости COVID-19 в мире и России. Обобщены международные данные по проблеме ранней клинической диагностики коронавирусной инфекции. Отдельно представлена информация, характеризующая современное представление о длительном (Long) COVID-19 в России и за рубежом.

Ключевые слова: Коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, long-COVID-19, пандемия.

Введение. В декабре 2019 г. человечество столкнулось с одной из самых масштабных пандемий в своей истории. Несмотря на то, что чрезвычайная фаза пандемии уже пройдена, в мире ежедневно заболевают десятки тысяч человек, появляются все новые и новые штаммы SARS-CoV-2, некоторые из которых потенциально могут представлять высокую опасность для мировых систем здра-



воохранения. Эта опасность усиливается в связи с повсеместным смягчением коронавирусных ограничений, снижением приверженности населения вакцинации от коронавирусной инфекции. Спустя более чем три года от начала пандемии COVID-19, можно подвести некоторые итоги и определить дальнейшие направления борьбы с коронавирусной инфекцией и ее последствиями. Отдельной очень важной проблемой остается проблема постковидного синдрома или long-COVID. Нет единого мнения, врач какой специальности должен заниматься пациентами с long-COVID, как долго продолжается постковидный синдром. Мнение множества экспертов совпадает только в одном: ответ на вопрос «что такое long-COVID?» – это ответ на миллион долларов.

Цель исследования. Проанализировать современные научные представления о коронавирусной инфекции, обобщить международные данные по long – COVID-19, охарактеризовать возможности ее профилактики и лечения в России и за рубежом на основе литературного обзора.

Пандемия COVID-19 является результатом быстрого международного распространения коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19. Коронавирусная инфекция представляет собой серьезную угрозу для жизни человека. Возбудитель SARS-CoV-2, может передаваться аэрозолями и воздушно-капельным путем – преобладающим способом передачи является респираторный, что придает вирусу широкие возможности для распространения. В нынешних обстоятельствах COVID-19 по-прежнему представляет реальную угрозу благополучию людей и неоспоримое бремя для национальных систем здравоохранения.

По состоянию на 12 декабря 2023 года было зарегистрировано более 699,2 миллиона случаев заражения и 6,95 миллиона смертей, что делает ее одной из самых масштабных пандемий в истории. Это случилось несмотря на то, что многие страны, как заявляли организаторы здравоохранения указанных государств, были готовы реагировать на угрозы, которые нес COVID-19. Зная последовательность развития пандемии вызванной SARS-CoV-2, можно подготовиться к возможным будущим угрозам здоровью населения. [5]

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, поражает людей не только во время острой фазы инфекции, но и от нескольких недель до 2 лет после выздоровления.

Состояние после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (также известное как длительный COVID или Long-COVID) – это новое хроническое заболевание, которое может затронуть миллионы людей [1].

Однако, подобно инфекциям SARS-CoV и MERS-CoV, у некоторых пациентов, выздоровевших от SARS-CoV-2, после разрешения острой вирусной инфекции сохраняются остаточные симптомы. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают на максимальное время выздоровления в 2 недели при легкой форме заболевания и 6 недель при тяжелой



форме заболевания. Следовательно, постинфекционные симптомы продолжительностью более 6 недель могут рассматриваться как длительный COVID. Омикрон, вариант SARS-CoV-2, приобрел доминирующее положение во всем мире благодаря повышенной трансмиссивности. Необходимо прояснить механизм long- COVID и разработать рекомендации по ведению пациентов с постковидным синдромом, чтобы справиться с проблемой, которую несет с собой эпидемия омикрона. [4]

SARS-CoV-2 поражает различные клетки в организме человека, включая клетки легких, кишечника, эндотелиальные клетки сосудов, обонятельные эпителиальные клетки и т.д. Повреждения, вызванные инфицированием этих клеток, и устойчивый иммунный ответ лежат в основе Long- COVID. Примечательно, что изменения в экспрессии генов, вызванные вирусной инфекцией, также могут косвенно способствовать длительному COVID. В литературе описаны случаи как типичного, так и необычного длительного COVID, включая повреждения легких и дыхательной системы, нарушение обоняния и вкуса, повреждения миокарда, почек, мышц, неврологические расстройства и разнообразные нарушения свертывающей системы в виде тромбозов различной локализации. Разработаны методы лечения симптомов long-COVID, проявляющихся в различных органах и системах, которые были основаны на патогенезе и ассоциациях между симптомами в разных органах. Важно отметить, что существуют различия в симптомах и частоте затяжного COVID, вызванного прорывной инфекцией после вакцинации, и заражения различными вариантами, что необходимо учитывать для эффективной борьбы с long-COVID-19 [4].

По последним оценкам, число лиц, живущих с симптомами сохраняющимися после перенесенного COVID-19 (также известным как длительный COVID), во всем мире превысило 65 миллионов И в отсутствие четких критериев диагностики и лечения это число неуклонно растет. Зарегистрировано более 200 симптомов, связанных с длительным COVID, затрагивая практически все системы органов [3].

Хотя некоторые из указанных пациентов выздоравливают, у многих людей симптомы продолжают сохраняться с начала 2020 года. Long-COVID представляет собой состояние, который включает в себя гетерогенный набор патофизиологических процессов. Таким образом, на проявление длительного COVID могут влиять несколько факторов, таких как тяжесть острой инфекции, возраст, пол, ранее существовавшие сопутствующие заболевания, генетика, социально-экономические факторы и другие факторы окружающей среды. Пациенты, страдающие Long-COVID, пережившие тяжелую острую инфекцию SARS-CoV-2, скорее всего, будут мужчинами старше 50 лет с затяжным повреждением тканей и рубцами. Люди с длительным COVID после менее тяжелой инфекции, скорее всего, будут более молодыми женщинами (в возрасте 36–50 лет), чья острая инфекция вызвала неблагоприятные физиологические реакции [3].



Основные гипотезы объясняющие причины возникновения длительного COVID включают персистенцию вируса (инфекционный вирус, вирусную РНК или вирусные белки), аутоиммунитет, вызванный инфекцией, реактивацию латентных вирусов и хронические изменения, вызванные воспалением, приводящие к дисфункции и повреждению тканей [3].

Сохраняется острая потребность в лечении long-COVID. Хотя оценки довольно сильно различаются между популяциями и исследованиями и в зависимости от используемых определений и методов, примерно у 10% пациентов развивается long-COVID в исходе инфицирования SARS-CoV-2. Длительные симптомы варьируются от легких до инвалидирующих, когда люди не могут работать или даже прикованы к постели и не могут обслуживать себя самостоятельно. Эти индивидуальные трагедии имеют далеко идущие последствия, приводящие к потере заработка, сокращению рабочей силы и увеличению расходов на здравоохранение и социальное обеспечение. По различным оценкам финансовые потери вследствие COVID находятся в диапазоне от миллиардов до триллионов долларов США во всем мире. [6]

Появляется все больше убедительных доказательств того, что SARS-CoV-2 заражает и продуцирует свою РНК и белки в широком спектре типов клеток в тканях, включая ткани желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, сердечно-сосудистой, лимфоидной, эндокринной, мочеполовой, системы органов зрения, кожной, мышечной и периферической нервной системы и тканей ЦНС. Циркулирующие шиповидные белки наблюдаются у 60% пациентов с длительным COVID в период от 2 до 12 месяцев после заражения. Хотя наличие вирусной РНК и белков не обязательно указывает на персистирующую инфекцию, вирусная РНК может вызывать врожденные иммунные реакции, а вирусные белки могут вызывать повреждение тканей и стимулировать стойкую активацию лимфоцитов, что приводит к хроническому воспалению [6].

Также свою роль в развитии длительного COVID могут играть аутоантигена к внутриклеточным антигенам или аутореактивные Т-клетки.

Появляются данные о реактивации латентных герпесвирусов у людей с длительным COVID. Реактивация латентного вируса Эпштейна-Барр, а не острый инфекционный мононуклеоз, обнаруживается у людей с длительным COVID, а наличие виремии вируса Эпштейна-Барр во время острого COVID является неблагоприятным прогностическим признаком в плане развития long-COVID.

Местная воспалительная реакция на SARS-CoV-2 в одном органе может вызвать длительные изменения в отдаленных тканях и органах. В лабораторной модели (моделировании на мышах) было обнаружено, что даже умеренный COVID-19 с ограниченным поражением легких (при котором элиминация вируса как правило происходит в течение недели) вызывает длительные изменения в ЦНС, включая активацию микроглии, потерю олигодендроцитов и снижение миелинизации, в течение 7 недель после заражения [6].



Помимо этих потенциальных первопричин, у людей с длительным COVID наблюдалось множество вторичных патологических изменений, включая образование микротромбов и активацию тромбоцитов. пониженный уровень кортизола, и митохондриальная дисфункция.

Несмотря на многофакторный патогенез, имеющиеся данные показывают, что длительный COVID представляет собой органический постинфекционный синдром с явной физиологической дисфункцией, которая часто не всегда проявляется при использовании стандартных медицинских диагностических тестов. Это несоответствие подчеркивает необходимость нового поколения более чувствительных процедур тестирования для людей с Long-COVID. Классифицировать длительный COVID как психосоматическое состояние непродуктивно ни клинически, ни научно [3].

Проводилось исследование по профилактике long- COVID-19 среди лиц в возрасте 30-85 лет с избыточной массой тела или ожирением, у которых симптомы COVID-19 были менее 7 дней и документально подтвержденный положительный результат ПЦР-теста или антигена на SARS-CoV-2 в течение 3 дней до включения.

Так амбулаторное лечение метформинем снизило заболеваемость long - COVID примерно на 41%, при абсолютном снижении на 4,1% по сравнению с плацебо. Метформин имеет клинические преимущества при использовании в качестве препарата выбора для амбулаторного лечения COVID-19 и является глобально доступным, недорогим и безопасным [1].

Когнитивный дефицит после заражения SARS-CoV-2 был обнаружен почти через два года после заражения и наиболее выражен у лиц с более длительной продолжительностью симптомов, продолжающимися симптомами и/или более тяжелой инфекцией. Однако у лиц, сообщивших о полном выздоровлении от COVID-19, такого дефицита обнаружено не было. Необходима дальнейшая работа по совершенствованию подходов к лечению лиц с сохраняющимися симптомами коронавирусной инфекции после элиминации вируса SARS-CoV-2 [2].

Несмотря на этого, внимание к проблеме long-COVID очевидно недостаточно. Причины, этого многообразны, в том числе диагностическая неопределенность, отсутствие валидированного биомаркера (который в идеале было бы легко интегрировать в текущую клиническую практику), мультисистемность заболевания, которую нелегко внедрить в нынешнюю систему медицинских специальностей, предрассудки в отношении групп, особенно пострадавших от длительного COVID, историческое пренебрежение другими поствирусными состояниями, такими как миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости, общественное и политическое желание «вернуться к нормальной жизни», ограниченный интерес фармацевтической промышленности к перепрофилированию низкорентабельных лекарств, минимизация long-COVID из-за расходов на страхование и инвалидность и так далее. И последнее, но не менее важное: ошибоч-



ное убеждение в том, что длительный COVID является психогенным состоянием. Многочисленные исследования показали патологические изменения у пациентов с длительным COVID; однако до сих пор врачи многих специальностей связывают long- COVID с выгоранием или расстройствами личности. Это отражает реальность многих пациентов с длительным COVID, которым грозит увольнение или даже обвинение со стороны медицинских работников. С другой стороны, даже клиницисты, знакомые с длительным COVID и внимательные к своим пациентам, не имеют методов лечения, доказавших свою эффективность в клинических испытаниях, чтобы помочь своим пациентам [6].

В свете перечисленных моментов, несмотря на окончание пандемии COVID-19, коронавирусная инфекция остается актуальной мультидисциплинарной проблемой для национальных систем здравоохранения всего мира. Необходимо продолжить всестороннее изучение этапов инфекционного процесса COVID-19, для более эффективного оказания медицинской помощи всем группам населения, в случае появления новых штаммов SARS-CoV-2.

Список литературы:

1. Bramante C.T., Buse J.B., Liebovitz D.M. [et al.] Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial // *The Lancet Infectious Diseases*. 2023. URL: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00299-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00299-2).
2. Cheetham J.N., Penfold R., Giunchiglia V. [et al.] The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study // *eClinicalMedicine*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102086>.
3. Iwasaki A., Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID // *The Lancet Infectious Diseases*. VOLUME 23, ISSUE 4. 2023. P. 393-395. URL: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00053-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00053-1).
4. Rungruangmaitree R., Phoochaijaroen S., Chimprasit A., Saparpakorn P., Pootanakit K., Tanramluk D., Structural analysis of the coronavirus main protease for the design of pan-variant inhibitors // *Scientific Reports*. 2023. № 13. URL: <https://doi.org/10.1002/mco2.196>.
5. Singh S., McNab C., McKeon Olson R. [et al.] How an outbreak became a pandemic: a chronological analysis of crucial junctures and international obligations in the early months of the COVID-19 pandemic // *The Lancet Infectious Diseases* VOLUME 398, ISSUE 10316, P. 2109-2124, DECEMBER 04, 2021. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01897-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01897-3).
6. Where are the long COVID trials? *The Lancet Infectious Diseases*. 2023. URL: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00440-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00440-1).



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ АДСОРБЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Юркаев И.М., Габдрахманов И.А., Карякин С.С.,
Передельский Е.В., Дамбаев И.С., Земсков М.Е.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

***Резюме.** Представлен клинический случай применения селективной адсорбции липополисахарида в лечении пациента с генерализованной формой менингококковой инфекции.*

***Ключевые слова:** генерализованная форма менингококковой инфекции, менингит, селективная адсорбция липополисахарида, ЛПС-сорбция.*

Введение. Менингококковая инфекция, а точнее, ее генерализованные формы, по-прежнему представляет насущную проблему для практического здравоохранения в связи с тяжестью течения, частыми жизнеугрожающими осложнениями, а также с возможным молниеносным характером развития инфекционного процесса [2, 3, 4].

Исходя из современных представлений о патогенезе генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ), бактериемию (менингококкемию) можно расценивать как сепсис, вызванный *Neisseria meningitidis*. Таким образом, не отрицая значимость рациональной этиотропной терапии, необходимо подчеркнуть значимость патогенетического лечения, которое не менее важно для пациентов с данным заболеванием [6, 7].

В настоящее время в лечении грамотрицательного сепсиса, в основном в хирургических стационарах, входит в практику метод селективной ЛПС-сорбции. Основываясь на общности механизмов патогенеза при грамотрицательном сепсисе различной этиологии, данная методика была успешно апробирована в лечении пациентов с ГФМИ. Однако, опыт применения данной методики, основанной на селективной сорбции циркулирующего липополисахарида, у этой категории пациентов все еще крайне мал [1, 5].

Далее будет описан клинический случай применения селективной ЛПС-сорбции в лечении пациента с ГФМИ в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии.

Цель исследования. Представить опыт применения селективной ЛПС-сорбции у пациента с генерализованной формой менингококковой инфекции.

Материалы и методы. Проанализирована история болезни пациента Т. 18 лет.



Результаты и обсуждение. Пациент Т. 18 лет. Заболел остро 18.10., около в 6³⁰ на фоне полного благополучия почувствовал внезапное недомогание, головную боль, озноб. Обратился в медпункт. Температура тела 39,7°C. В 9³⁰ осмотрен врачом, поставлен диагноз «Острое респираторное заболевание». В 10¹⁵ состояние ухудшилось, перестал вступать в контакт. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с диагнозом «Менингит. Менингококкемия».

При поступлении в Военно-медицинскую академию состояние расценено как тяжелое. При осмотре: кожные покровы бледные, землистые, петехиальная сыпь на лице, туловище, конечностях. Дистальные отделы конечностей холодные, несколько цианотичные. Температура тела 36,8°C, Ps 120 в минуту, ритмичный, удовлетворительных характеристик, АД 90/60 mm Hg. Сознание на уровне глубокого сопора/комы I, продуктивный контакт отсутствует. Зрачки D=S, узкие, фотореакция симметричная. Выраженная ригидность затылочных мышц. Симптом Кернига положительный. Рефлекс Бабинского на обеих стопах. На момент поступления тяжесть состояния определялась ИТШ I, синдромом внутричерепной гипертензии, синдромом эндогенной интоксикации, нарушениями кислотно-щелочного равновесия (декомпенсированный метаболический ацидоз), водно-электролитного обмена (гиповолемия, гипокалиемия, гипохлоремия). Данные лабораторных методов исследования. В общем анализе крови эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 137 г/л, тромбоциты $212 \times 10^9/л$, лейкоциты $32 \times 10^9/л$ (палочкоядерные 23%, сегментоядерные 69%, лимфоциты 7%, моноциты 1%), СОЭ 4 мм/ч. В общем анализе мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: глюкоза 7,41 ммоль/л (4,2-6,4 ммоль/л), билирубин общий 22 мкмоль/л (6,8-26 мкмоль/л), общий белок 69 г/л (63-87 г/л), АЛТ 36 МЕ/л (10-50 МЕ/л), АСТ 58 МЕ/л (10-50 МЕ/л), амилаза 46,5 МЕ/л (28-100 МЕ/л), мочевины 5,2 ммоль/л (3-8,4 ммоль/л), креатинин 172 (53,3-124,0 мкмоль/л). Протромбин 45% (80-130%). Общий фибриноген 5,6 г/л (2,76 -4,71 г/л). МНО 1,99 (0,8-1,2). Прокальцитонин тест ≥ 2 нг/мл. Назначено: инфузионно-детоксикационная, антибактериальная, гормональная, церебропротективная терапия.

По данным ЕАА-теста 18.10. (14⁴⁷) уровень активности эндотоксина в крови составил 0,48. С 17⁰⁰ по 19⁰⁰ проведена операция селективной адсорбции липополисахарида.

При осмотре в 18¹⁰: Больной доступен контакту, выполняет простые команды, стал более активным в пределах кровати. Кожные покровы бледные, новых высыпаний нет. Температура тела 36,7°C, АД 125/75 mm Hg, Ps 88 в минуту, ритмичный, удовлетворительных характеристик. В общем анализе крови после селективной адсорбции липополисахарида: эритроциты $4,87 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 139 г/л, тромбоциты $141 \times 10^9/л$, лейкоциты $28,5 \times 10^9/л$. Уровень эндотоксина в крови в 20³⁰ составил 0,29.



19.10 у пациента сознание ясное. Новых высыпаний не отмечалось. Температура тела 36,6°C, АД 120/70 mm Hg, Ps 92 в минуту, ритмичный, удовлетворительных характеристик. В общем анализе крови эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты $197 \times 10^9/л$, лейкоциты $29 \times 10^9/л$ (палочкоядерные 30%, сегментоядерные 62%, лимфоциты 6%, моноциты 2%), СОЭ 14 мм/ч. Протромбин 52% (80-130%). Общий фибриноген 6,55 г/л (2,76 -4,71 г/л). МНО 1,67 (0,8-1,2).

Выводы. Таким образом, проведенная операция селективной ЛПС-сорбции в комплексе с терапевтическим воздействием способствовала раннему улучшению состояния пациента, нормализации лабораторных показателей, в том числе снижению содержания эндотоксина *Neisseria meningitidis* в крови у пациента с ГФМИ, что позволяет признать ее перспективность в применении у данной группы пациентов.

Список литературы:

1. Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Крстич М. Влияние селективной адсорбции эндотоксина на летальность // *Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической коррекции и гемодиализа: Тезисы докладов научно-практической конференции.* 2011. 10 с.
2. Жданов К.В. и др. К вопросу о клинико-морфологической характеристики генерализованных форм менингококковой инфекции у лиц молодого возраста // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2021. Т. 40. № 51. С. 22-25.
3. Королева М.А. и др. Менингококковая инфекция в Российской Федерации: десятилетнее наблюдение // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2022. Т. 12, №. 2. С. 6-11.
4. 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. Т. 11, № 1. С. 6-11.
5. Лобзин Ю.В. и др. Опыт применения селективной адсорбции липополисахарида в комплексной терапии менингококкового сепсиса у детей (клинические наблюдения) // *Медицина экстремальных ситуаций.* 2015. № 3 (53). С. 50-57.
6. Речкина П.В., Байчеркесов Д.М., Сары-Терзи В.С. Специфика формирования септического шока при менингококковой инфекции // *Неделя молодежной науки-2020.* 2020. С. 114-116.
7. Шарабханов В.В. и др. Течение генерализованной формы менингококковой инфекции у пациента призывного возраста, отказавшегося от специфической профилактики (клинический случай) // *Журнал инфектологии.* 2020. Т. 12, №. 2. С. 161-168.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНВАЗИВНОЙ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Юркаев И.М., Дамбаев И.С., Габдрахманов И.А.,
Яременко М.В., Лавренчук Д.В., Земсков М.Е.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Возвращающиеся инфекции (реэмерджентные инфекции), появляющиеся сейчас в более вирулентной форме требуют от врачей знаний клинических проявлений, и форм, проведение дифференциальной диагностики, оказания своевременной и качественной специализированной медицинской помощи в экстренной форме и реанимационных пособий. Инвазивные стрептококковые инфекции (некротический фасциит, целлюлит, миозит) протекают с гипотензией, коагулопатией, сепсисом, полиорганной недостаточностью с развитием синдрома стрептококкового токсического шока (Streptococcal Toxic Shock Syndrome). При инвазивной бактериальной инфекции макроорганизм не всегда способен локализовать инфекционный очаг, взаимодействие макро- и микроорганизма выходит за пределы местной воспалительной реакции, процесс переходит на системный уровень. Это приводит к бактериальной диссеминации и инвазии, разнообразным сосудистым и тканевым поражениям, спонтанству, таким образом, развитию шока с летальностью в пределах 50–80%.

Ключевые слова: стрептококковые инфекции, инвазивная инфекция, сепсис, стрептококковый шок.

Цель исследования. Выявить особенности клинико-лабораторной диагностики инвазивной стрептококковой инфекции.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирована особенность течения инвазивной стрептококковой инфекции на примере клинического случая – пациента с рожей, пожилого возраста (72 года) с отягощенным коморбидным фоном.

Результаты и обсуждение. Характерной особенностью клинической медицины последних лет в силу различных причин является существенное изменение клинического течения многих, в том числе инфекционных заболеваний или исчезновение характерных для них признаков, что позволяет говорить о патоморфозе заболеваний. Одновременно с этим меняются и наши представления об этиологии и патогенезе, казалось бы, хорошо «устоявшихся» нозологических форм. В связи с последним, все более частым становится ситуация, когда врачам различных специальностей приходится выделять новые варианты их развития или когда клинические признаки, синдромы протекают под маской других заболеваний. Стрептококковые инфекции принадлежат к их числу. Они



включают в себя большое количество различных по патогенезу и клиническим проявлениям нозологических форм, вызываемых патогенными и условно-патогенными стрептококками. Среди них ведущее место в патологии человека занимают бета-гемолитические стрептококки серологической группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*) [4].

Группа антропонозных заболеваний, вызываемых *Str. pyogenes* проявляется не только поражением верхних дыхательных путей, кожных покровов, постстрептококковых аутоиммунных заболеваний, но и развитием инвазивных форм (некротический фасциит, целлюлит, миозит мионекроз, синдром токсического шока, тонзиллярный сепсис) которые протекают с высокой летальностью [1,2,3,4, 5,6].

В клинической картине инвазивных форм стрептококковой инфекции (некротический фасциит – стрептококковая гангрена, целлюлит, мионекроз, *Strep TSS*) преобладают такие симптомы как лихорадка, синдром инфекционной интоксикации, гиперемия и эритема кожных покровов, боль, отек, лимфаденит. Преимущественно заболевают лица молодого и трудоспособного возраста без каких-либо фоновых заболеваний. Последующие клинические случаи позволили выделить у таких пациентов факторы риска: инвазивные вмешательства; травмы непроникающего воздействия (ушибы, растяжения мышц, гематомы); нарушение целостности кожи и мягких тканей (укусы насекомых, порезы, щипки, ожоги, ссадины); сопутствующая патология (алкоголизм, сахарный диабет); вирусная инфекция (ветряная оспа, грипп; ассоциация с другими микробами (стрептококки групп В, С и G,) или *S. Aureus*.

Приводим пример клинического случая тяжелой стрептококковой инвазивной формы. Пациент О. 72-х лет, поступил в клинику инфекционных болезней 18 августа на восьмой болезни. До этого проходил стационарное лечение в городской больнице в гнойно-септическом отделении, где находился на лечении с 11.08. по 18.08. с диагнозом: Рожь левой голени и стопы буллезно-геморрагическая форма. В хирургическом отделении больницы проводилась этиотропное (цефазолин по 1,0 гр 3 раза в день, таб. метронидазол по 0,5гр 3 раза в день), патогенетическое лечение. В общеклиническом анализе крови от 12.08: лейкоциты – $11,6 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 21 мм/ч.

При поступлении в клинику предъявлял жалобы на общую слабость, умеренную боль, яркую гиперемию, отечность и мокнутие левой голени. Состояние пациента оценивалось как среднетяжелое. Левая голень отечная, на задней поверхности видны вскрывшиеся буллы с серозным отделяемым. На передней поверхности левой голени отмечалась эритема ярко-красного цвета с четкими неровными краями, застойная гиперемия левой стопы.

Анамнез заболевания. Заболел остро 10.08. когда внезапно появились озноб, ломота во всем теле, повысилась температура тела до 40°C. По данным эпидемиологического анамнеза травм, ссадин нижних конечностей не было, с инфекционными больными не контактировал, ранее рожью не болел.



Выставлен диагноз: Основное заболевание: рожа левой голени эритематозно-буллезная форма, средней степени тяжести. Сопутствующие заболевания: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда в 2003 г.). Гипертоническая болезнь III ст. Риск 4. ХСН. Последствия ОНМК (2007 г.). Сахарный инсулинозависимый диабет 2 типа (1985 г.). Варикозная болезнь нижних конечностей.

К вечеру 18.08. появилась ярко-красная эритема с четкими неровными краями в нижней трети правой голени. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалось расширение границ сердца влево на 2 см, глухость тонов сердца, систолический шум на верхушке. В нижних отделах легких выслушивалось ослабленное дыхание и незвучные мелкопузырчатые влажные хрипы. При обследовании в клиническом анализе крови отмечалась склонность к тромбоцитопении и нейтрофилезу, обращало внимание относительное снижение количества лимфоцитов и моноцитов. По данным биохимического анализа крови имело место повышение фибриногена до 5,2 г/л, креатинина до 123 мкмоль/л (норма 50-120), мочевины до 9,7 ммоль/л (норма 3,1-10,5), ЛДГ до 541 Ед/л (норма 130-230), глюкоза от 3,0 до 7,0 ммоль/л (норма 4,4-6,5).

Пациент консультирован врачами специалистами. Заключение хирурга (при поступлении 18 августа, на пятый и седьмой день болезни) – пациент в хирургическом лечении не нуждается. Заключение врача-терапевта (20.08. и 24.08.): отеки нижних конечностей расценивались как связанные с имеющейся у пациента тяжелой сопутствующей патологией. Заключение врача-дерматолога: аллергический дерматит после перенесенного рожистого воспаления, трофические язвы голеней.

Назначено лечение: амоксиклав - внутривенно на 100 мл физиологического раствора по 1,2 гр 3 раза в день по 28.08., бицилин-5 - 1,5 млн Ед внутримышечно однократно 28.08. По рекомендации терапевта проводилась комплексная патогенетическая терапия, связанная с тяжелой сопутствующей патологией. С 25.08. по 31.08. назначен гепарин по 1250 Ед подкожно 4 раз в день. Местная терапия: спирт-фурацилиновые повязки с 18.08. по 24.08.10г., далее повязки с раствором димексида (1:3) 1 раз в день с 24.08. по 28.08. С 26.08. на область трофических язв аппликации мази «Левосин». Аппликации крема фуцидин на область обеих голеней с 27.08 по 31.08. Проводилось УФО - субэритемные дозы на область голеней 1 раз в день с 20 августа по 31 августа.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 23 августа было отмечено выраженное усиление и деформация легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов (застой, пневмофиброз), значительное расширение тени сердца и аорты, трудная дифференцировка корней легких. Не исключалось наличие незначительного количества выпота в плевральных полостях.



На ЭКГ отмечалось нарушение процессов реполяризации передне-септальной области, боковой стенки (возможно, связанные с гипертрофией ЛЖ) и единичные наджелудочковые экстрасистолы. При ЭхоКГ от 24 августа отмечалось уплотнение стенок аорты, относительная недостаточность митрального клапана II-III ст, расширение левых отделов и правого желудочка, снижение ударного объема и фракции выброса. Наличие жидкости по типу абсцесса, локального скопления – не выявлено.

За время лечения в клинике инфекционных болезней температура тела у пациента была нормальной, была купирована ярко-красная эритема. На 8-й день стационарного лечения, (16-й день болезни) у пациента на фоне основного заболевания стали нарастать признаки сердечно-легочной недостаточности. По ночам пациент стал отмечать чувство нехватки воздуха, занимал вынужденное полусидячее положение в кровати, усилилась отечность нижних конечностей.

26 августа выполнено УЗИ мягких тканей обеих голеней и нижних частей бедер. Заключение: определяется большое скопление межтканевой жидкости (между мышцами и фасциями, в межфасциальных пространствах), в тканях передней и задней поверхностях голеней, передних и медиальных поверхностях бедер. Ограниченное наличие жидкости по типу абсцесса, локального скопления – не выявлено.

В связи с плохим течением репаративных процессов, связанных с рожей, нарастанием лимфостаза, подозрением на тромбоз, нарастанием признаков декомпенсации сердечно-легочной недостаточности 27.08. был созван консилиум с участием кардиолога, хирурга, дерматолога.

На 13-й день стационарного лечения, 21-й день болезни пациент переведен в терапевтическую клинику. Несмотря на проводимое лечение состояние пациента без динамики, тяжелое. Нарастала отечность и боль мышц нижних конечностей, регионарный лимфаденит. Диагностический поиск был направлен на установление причины интоксикации. В качестве рабочих рассматривались диагнозы – сепсис, подозрение на абсцесс левой голени.

На 28 день болезни в 12.00 ч. появилось резкое ухудшение самочувствия пациента. Отмечалась бледность кожных покровов, одутловатость лица, признаки централизации кровообращения, нестабильность гемодинамики, развитие энцефалопатии, олигоурии, ИТШ, анурии. На протяжении последующих 8-и часов реанимационных пособий - отрицательная динамика в виде нарастания глубины ИТШ и полиорганной недостаточности (ПОН), и в 21.00 ч. констатирована смерть.

Патологоанатомический диагноз: Рожа обеих голеней. Гнойный капиллярит, тромбоз мелких вен тыла левой стопы, кожи голеней, икроножных мышц, массивные очаги некроза, рабдомиозитов икроножных мышц. Септицемия, септическая гиперплазия селезенки. Септический шок. Посевы крови в трех образцах - выделен *Streptococcus pyogenes*.



Таким образом, развившаяся у пациента вследствие инфекции *Streptococcus pyogenes* рожа обеих голеней протекала на фоне отягощенного преморбидного фона (пожилой возраст, тяжелая сердечно-сосудистая, легочная недостаточность, сахарный диабет). В дальнейшем воспалительный процесс распространился в глубокие слои дермы и подкожную клетчатку за пределы визуально определяемого местного воспалительного очага. Генерализация инфекционного процесса сопровождалась развитием септицемии, септического шока и последующей полиорганной недостаточности, послужившей непосредственной причиной смерти.

Обсуждение. Установление диагноза является трудным и ответственным процессом. Необходимо подчеркнуть, что для многих инфекционных болезней характерны такие синдромы как лихорадка, артрит, миозит, миалгия, диарея и другие признаки. Под этими масками инфекционного заболевания нередко могут протекать и неинфекционные заболевания.

Для стрептококковых инвазивных инфекций (некротический фасциит, мионекроз, целлюлит) наиболее частым начальным симптомом является интенсивная боль, эритема, которая возникает внезапно и фактически является основной причиной обращения пациента за медицинской помощью. Иногда это служит причиной ошибочных диагнозов – разрыв мышц или связок, острый артрит, приступ подагры, тромбофлебит глубоких вен и др. В период разгара болезни присоединяется синдром инфекционной интоксикации, лихорадка, озноб, локальная боль, отек, эритема, геморрагическое пропитывание дермы, появление фликтен до 5 см в диаметре с геморрагическим содержимым, выраженный симметричный отек конечностей, быстрое распространение процесса на большие площади кожных покровов с формированием обширных некрозов. В дальнейшем отмечается лимфаденит, бактериемия, развитие Srter TSS.

Начальные симптомы Srter TSS зависят от очага первичной инфекции. В 50% случаев основными входными воротами для инфекции служат кожа и мягкие ткани, лимфоидные структуры носоглотки, влагалище. При развитии шока на фоне глубоких инфекций мягких тканей наиболее частым начальным симптомом является интенсивная боль, которая возникает внезапно.

Заключение. К сожалению, даже своевременная и полноценная комплексная диагностика, в том числе с использованием инструментальных методов исследований, интенсивной терапии в условиях ОРИТ многопрофильного стационара не являются залогом успешного лечения. Развитие синдрома стрептококкового токсического шока имело фатальный характер.

В связи с вышеизложенным авторы в статье подчинились главному клиническому принципу: в клинике инфекционных болезней незыблемыми по-прежнему, является приоритет клинического и эпидемиологического диагноза, уточняющего диагностическую, лечебную, противоэпидемиологическую тактику на разных стадиях течения болезни, включая осложнения, сочетанную



патологию, эндогенные и нозокомиальные инфекции. Соблюдение этих принципов создает благоприятные условия для приобретения клинического мышления, опыта, определения алгоритма диагностики и лечения.

Список литературы:

1. Белов Б.С. *Современные аспекты А-стрептококковых инфекций // Cosilium medicum. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. Инфекции и антимикробная терапия. 2001. Т. 3, № 4. С. 104-107.*
2. Брико Н.И. *Тенденция развития эпидемического процесса и профилактика болезней, вызываемых стрептококками серогруппы А // Эпид. и инфек. Бол. 2001. № 2. С. 42-45.*
3. Жданов К.В., Чирский В.С., Коваленко А.С., Юркаев И.М. *Инвазивная стрептококковая инфекция: клинический случай и патоморфологические проявления // Военно- медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 11. С. 70-72.*
4. Козлов В.К. *Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии // СПб.: Издательство «Диалект», 2008. 296 с.*
5. Савельев В.С., Гельфанда Б.Р. *Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика (Серия «Практические руководства»); - М.: Издательство «Литтерра», 2006. 176 с.*
6. Тотолян А.А. *Современные подходы и технологии в инфекционной эпидемиологии (на примере инфекций, вызываемых патогенными стрептококками) // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4, № 3. С. 88-100.*

**ПУТИ РЕШЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО
ПОДХОДА К НАЗНАЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО
ПИТАНИЯ ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЬНЫМ**

**Яременко М.В., Сукачев В.С., Потехин И.В.,
Крумгольц В.Ф., Шишкин М.К.**

**ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург**

Клиническое питание пациентов с инфекционными заболеваниями является неотъемлемой частью комплексной терапии. Современные тренды развития науки определяют персонализированный подход к решению вопросов клинического питания. Новая прикладная наука «Цифровая нутрициология»



предлагает новые пути решения проблем персонализированного питания. В ее основе лежит разработка алгоритмов, конечной целью которых является предложение оптимального режима питания для конкретного пациента. Решение этой сложной задачи требует привлечение различных информационно-аналитических ресурсов.

Ключевые слова: *пациент, персонализированное питание, алгоритм.*

Цель исследования. Показать роль и место разработки алгоритмов персонализированного питания пациентов с инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы. Анализ отечественной и зарубежной литературы, в том числе с использованием поисковой системы MEDLINE (PubMed), по запросам «клиническое питание» (clinical nutrition), цифровая нутрициология (digital nutrition)

Результаты и обсуждение. Клиническое питание, нутриционная поддержка пациентов с инфекционными заболеваниями является одной из основных частей комплексной этиопатогенетической терапии. Основу клинического питания составляет диетотерапия, а нутриционной поддержки – методы энтерального и парентерального питания. Они направлены на предупреждение и лечение нарушений питания и восстановление организма при инфекционном процессе.

Современные тренды развития нутрициологии связаны с развитием персонализированного питания (ПП) как дисциплины, которая использует уникальные индивидуальные характеристики человека с целью разработки методик питания, направленных на профилактику и лечение заболеваний, а также укрепление состояния здоровья. С современных позиций разработка ПП включает использование генетических, фенотипических, биохимических и данных оценки состояния питания для анализа их влияния на здоровье человека [5,6]. Необходимо отметить, что цифровой трансформацией анализа базы данных, формирующих оценку питания с целью реализации персонализированного подхода к питанию, занимается новое направление в медицине – «Цифровая нутрициология». В задачи цифровой нутрициологии входит разработка инструментария и методологии, которые можно будет использовать для создания математических моделей и вычислительных алгоритмов с целью формирования персонализированных рекомендаций по оптимизации питания на заданный горизонт планирования [4].

Инфекционный процесс сопровождается усилением катаболизма, нарушениями белкового, углеводного, водно-электролитного, энергетического обмена. Суть инфекционного процесса – комплекс приспособительных реакций, возникающих в результате внедрения и размножения патогенного микроорганизма в макроорганизме, в котором данный процесс направлен на восстановление нарушенного гомеостаза и равновесия с окружающей средой [3].

Назначая диету пациенту, следует учитывать, что большинство острых инфекционных заболеваний характеризуется интоксикацией организма, лихорадкой, ухудшением или потерей аппетита, обезвоживанием, изменением функций ряда ор-



ганов и систем. Своевременное восполнение питательных веществ и достаточное энергетическое обеспечение страждущего организма благоприятно сказываются и на лечении инфекционного больного специфическими методами [2]. Клиническое питание инфекционных больных основывается на патогенетических принципах коррекции нарушенных функций деятельности органов и систем, должно способствовать скорейшему восстановлению и выздоровлению пациента. В этой связи разработка методологии персонализированного питания для инфекционных больных является актуальной и требует изучения и дальнейшего развития.

Разработка алгоритмов по питанию инфекционных больных – трудоемкий процесс, требующий учета данных на разных этапах развития как острого инфекционного заболевания, так и хронического.

Питание инфекционных больных организуют применительно к трем группам заболеваний [1]:

Болезни, протекающие с выраженным синдромом общей инфекционной интоксикации без поражения желудочно-кишечного тракта (грипп, ОРЗ, пневмония, риккетсиозы, туляремия, орнитоз и др.).

Болезни с преимущественным поражением органов пищеварения (дизентерия, тифо-паратифозные заболевания, сальмонеллез и др.).

Болезни, протекающие с преимущественным поражением центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, ботулизм, столбняк и др.).

Таким образом, питание инфекционному больному должно назначаться с учетом характера течения патологического процесса при различных нозологических формах инфекционного заболевания.

При персонализированном подходе к назначению питания в лечении пациентов с острыми инфекционными заболеваниями необходимо учитывать исходный нутриционный (трофологический, пищевой) статус пациента и наличие коморбидности. В большинстве случаев на фоне недостаточности питания (белково – энергетического) заболевание протекает тяжелее. Такие коморбидные заболевания, как сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь, заболевания почек требуют назначения специальных диет.

В рекомендациях и стандартах по питанию, изложенных в зарубежной и отечественной научной литературе, определены принципы организации клинического питания пациентов из разных групп заболеваний в соответствии с МКБ.

По нашему опыту организация клинического питания инфекционных больных должна носить индивидуализированный характер с учетом периода развития инфекционного заболевания [2]. Однако, нет практического цифрового инструмента оценки эффективности результата назначенного индивидуализированного питания пациенту с инфекционным заболеванием.

В этой связи нами предложены возможные пути решения проблемы клинического питания.

Создание программируемого алгоритма оценки «ошибок» клинического питания пациентов с острыми инфекционными заболеваниями.



Накопление данных и создание специальной библиотеки.

Применение машинного обучения и создание конечного продукта.

Первый этапе создания программируемого алгоритма должен решить задачу сбора ошибок в ходе назначаемого питания. Принцип «чем больше выявлено ошибок, тем вероятность последующего правильного принятия решения будет выше в достижении желаемого результата». Одним из вариантов анализа данных, полученных в ходе применения, созданного алгоритма может послужить сетевой анализ управления потоками информации с учетом доступа к интернет ресурсам (<https://string-db.org/>, <https://omim.org/> и др.)



Рис.1.
Вариант блок-схемы разработки персонализированных рекомендаций по питанию пациентов с инфекционными заболеваниями



Результатом сетевого анализа данных является создание специальной библиотеки.

Полученный необходимый объем информации реализуется в ходе машинного обучения для получения оптимального результата принятия решения о назначении клинического питания пациенту в разные периоды течения остро-го инфекционного заболевания (рис 1.).

Реализация обсуждаемого плана, на наш взгляд, является одним из пер-вых перспективных шагов для решения вопроса о реализации персонализиро-ванного питания пациентов с инфекционными заболеваниями.

Выводы. Разработка персонализированного клинического питания па-циентов с инфекционными заболеваниями является новым перспективным направлением, требующим глубокого анализа для последующего внедрения в клиническую практику.

Список литературы:

1. Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Райхельсон К.Л. *Лечебное питание при инфекционных заболеваниях: учебно-методическое пособие.* СПб.: Издательство «Диалект», 2006. 112 с.
2. Гусев Д.А., Финогеев Ю.П., Яременко М.В. Питание инфекционных больных // *Журнал инфектологии.* 2011. № 3(1). С. 20-31. URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2011-3-1-20-31>
3. Покровский В.И. [и др.]. *Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс.* М.: Медицина, 1979. 200 с.
4. *Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии* // Под общ. ред. академика РАН В.А. Тутельяна. М.: «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2023. 504 с.
5. Singar S., Nagpal R., Arjmandi B.H., Akhavan N.S. *Personalized Nutrition: Tailoring Dietary Recommendations through Genetic Insights.* *Nutrients.* 2024. № 16. P. 2673. <https://doi.org/10.3390/nu16162673>
6. Theodore Armand T.P., Nfor K.A., Kim J.I., Kim H.C. *Applications of Artificial Intelligence, Machine Learning, and Deep Learning in Nutrition: A Systematic Review.* *Nutrients.* 2024. № 16. P. 1073. <https://doi.org/10.3390/nu16071073>.



АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А		Г	
Агрич В.В.	3	Габдрахманов И.А.	83, 303, 306
Азовцева О.В.	211	Гаврилюк Т.В.	40
Аладова Л.Ю.	8	Гасанов Р.Р.	42
Алексеев А.Ю.	269	Глушков А.А.	42
Аллабердиев А.А.	275	Голубь Н.А.	269
Андреев Р.Н.	11	Гордиенко В.В.	131
Арбулиева Е.А.	149	Гринь О.О.	289
Архипина С.А.	14	Гришин И.С.	48, 215
Арюков А.Р.	239	Гудков Р.В.	239
		Гусев Д.А.	79
Б		Д	
Бабаджанова Ф.У.	8	Дамбаев И.С.	90, 136, 155, 179, 303, 306
Бабаев М.А.	289	Диатроптова М.А.	289
Бегматов Б.Х.	8	Доду К.К.	40
Беззубик А.Д.	17	Дранников М.А.	54
Бельских А.Н.	179	Дроздова Ю.В.	294
Беседина Е.И.	11	Дурдыева М.Х.	275
Богинская Э.М.	20		
Болехан В.Н.	278	Е	
Бригида К.С.	236	Егорова М.А.	211
Бульгин М.А.	22		
Бурибаева Б.И.	29, 284		
Бурова С.В.	263		
Быкова Д.Д.	131		
В		Ж	
Вандышева Т.В.	117	Жданов В.К.	57
Ветров С.Ф.	11	Жданов К.В.	179
Видманова М.В.	117	Жигулина А.И.	175
Виноградов Ю.А.	3		
Власовец А.А.	34		
Выхованец Ю.Г.	11		



З		Л	
Затворницкий Л.Е.	204	Лавренчук Д.В.	136, 306
Земсков М.Е.	90, 136, 303, 306	Ласкин А.В.	40
Зизюкина К.С.	62, 187	Левченко К.В.	141
Зубкова Т.Г.	294	Лиознов Д.А.	106, 294
И		Лихобабин А.А.	167
Ибадуллаева Н.С.	223, 236	Лихобабина О.А.	167
Иванов В.С.	72	Лыгина Ю.А.	11
Икаева М.Н.	96	Лысковец В.Д.	79
К		Львов Н.И.	48, 144, 155, 215
Казакова Е.И.	236	Лялина О.Б.	278
Кан Е.А.	74	Ляшенко Ю.И.	109
Капацына В.А.	79	М	
Карякин С.С.	83, 155, 303	Магомедова А.Ш.	149
Касимов И.А.	284	Магомедова С.А.	149
Касьяненко К.В.	90	Макарова О.В.	289
Кацалуха В.В.	96	Мальцев О.В.	155
Квардаков А.В.	96	Мартынова А.В.	260
Кдирбаева Ф.Р.	103	Мафауне Дж. (Joshua Mafaune)	163
Кичеров К.Д.	179	Махмутов Р.Ф.	167
Клишкан Д.Г.	11	Мельник А.М.	144
Коваленко А.Н.	74, 79, 163, 204, 219	Мельник В.А.	11
Ковальчук А.С.	106	Мерлушкина А.С.	175
Козлов К.В.	109, 155, 245, 297	Миклуш П.И.	109, 179
Козлов С.С.	122	Миронова В.А.	62, 187
Коннова М.П.	117	Мицура В.М.	141
Коннова Т.В.	117	Мищенко О.А.	269
Кононова Ю.В.	269	Москалев А.В.	194
Крумгольц В.Ф.	83, 122, 219, 311	Мухтаров Р.М.	17, 20, 200
Кузнецов Г.М.	128	Мущерова Д.М.	62
Куликова Н.А.	204	Мхитаров В.А.	289
Куртуков М.В.	131	Н	
Кучерявенко А.Н.	106	Наливкина Н.А.	17, 20, 200, 204
		Никифоров В.В.	263
		Носова Т.В.	211



НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

12-13 декабря 2024

О		Сидорчук С.Н.	245
		Скрыль С.В.	260
Орлова Е.С.	278	Скрябина А.А.	263
		Соловьев А.И.	239
		Соловьева П.А.	163
П		Соломатина М.В.	269
		Сукачев В.С.	155, 311
Павлова О.С.	260	Суровяткин А.В.	269
Патлусов Е.П.	297	Сычев Д.А.	263
Перадзе Х.Д.	149	Т	
Передельский Е.В.	48, 83, 215, 303	Тагирбекова А.Р.	149
Плотников К.П.	204	Танрыбердиева Т.О.	275
Повышева М.В.	167	Тарахтеев А.С.	131
Попов С.В.	96	Токин И.И.	294
Потехин И.В.	90, 311	У	
Р		Ульмасова С.И.	284
		Улюкин И.М.	278
Раимкулова Д.Ф.	8	Х	
Ратников Н.Н.	219	Хайрутдинова Р.А.	204
Рахимова В.Ш.	227, 236	Халилова З.Т.	284
Рахимов Р.А.	223	Хомякова Т.И.	289
Рахимов Р.Р.	223	Хомяков Ю.Н.	289
Ренёв В.Д.	294	Хохлова А.П.	62
Романенко В.А.	239	Худяков А.А.	219
Рудаков Ю.В.	74	Ц	
Рябушко В.И.	269	Цветков В.В.	294
С			
Самарина А.В.	106		
Саркисян Е.А.	62, 187		
Саулевич А.В.	40, 83, 155		
Свиницкая И.С.	175		
Сечин А.А.	278		
Сидоренко В.А.	260		



**НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ
АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**
12-13 декабря 2024

Ч

Черкасова С.В.	187
Чернов В.С.	297
Чирский В.С.	204

Э

Эбен Ю.Э.К. (Eben Y.A.C.)	79
Эгамова И.Н.	227
Эргашев А.У.	260

Ш

Шарабханов В.В.	48, 155, 215
Шведов А.К.	179
Шестопалов А.М.	269
Шишкин М.К.	74, 122, 311
Шукуров Б.В.	8

Ю

Юркаев И.М.	303, 306
-------------	----------

Я

Яременко М.В.	90, 122, 306, 311
---------------	-------------------

Щ

Щелгачев В.В.	96
---------------	----



СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ У СПОРТСМЕНОВ-БОРЦОВ Агрич В.В., Виноградов Ю.А.....	3
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С БЕЗЖЕЛТУШНАЯ ФОРМА У РЕБЕНКА 6 МЕСЯЦЕВ Аладова Л.Ю., Шукуров Б.В., Бегматов Б.Х., Бабаджанова Ф.У., Раимкулова Д.Ф.....	8
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПАРОТИТОМ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА В ПРОМЫШЛЕННОМ РЕГИОНЕ Андреев Р.Н., Беседина Е.И., Выхованец Ю.Г., Клишкан Д.Г., Мельник В.А., Лыгина Ю.А., Ветров С.Ф.....	11
ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА Архипина С.А.....	14
ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ Беззубик А.Д., Мухтаров Р.М., Наливкина Н.А.....	17
ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ Богинская Э.М., Мухтаров Р.М., Наливкина Н.А.....	20
ВОЕННО-ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ Булыгин М.А.....	22
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОКИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН Бурибаева Б.И.....	29



К ВОПРОСУ О КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СОСУДИСТЫХ АНЕВРИЗМ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА Власовец А.А.....	34
К ВОПРОСУ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗА Гаврилюк Т.В., Ласкин А.В., Саулевич А.В., Доду К.К.....	40
ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРИБКОВЫХ КЕРАТИТОВ Гасанов Р.Р., Глушков А.А.....	42
ГРИПП А СЕЗОННЫЕ (H1N1, H3N2) И ПАНДЕМИЧЕСКИЙ (H1N1) У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВОВ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛАБОРАТОРНОЙ ВЕРИФИКАЦИИ Гришин И.С., Передельский Е.В., Шарабханов В.В., Львов Н.И.....	48
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ Дранников М.А.....	54
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ Жданов В.К.....	57
ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА С ПРИСОЕДИНЕНИЕМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ И ГИПОКСИЧЕСКИ – ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Хохлова А.П., Миронова В.А., Мущерова Д.М.....	62



ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ Иванов В.С.....	72
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ВСПЫШКИ Кан Е.А., Коваленко А.Н., Рудаков Ю.В., Шишкин М.К.....	74
ОСПА ОБЕЗЬЯН – НОВОЕ ИНФЕКЦИОННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ДЛЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ) Капацына В.А., Коваленко А.Н., Гусев Д.А., Лысковец В.Д., Эбен Ю.Э.К. (Eben Y.A.C.).....	79
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОДОРОДНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ТЕСТА С ЛАКТУЛОЗОЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ Карякин С.С., Габдрахманов И.А., Саулевич А.В., Передельский Е.В., Крумгольц В.Ф.....	83
ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ОБЛАСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ Касьяненко К.В., Потехин И.В., Яременко М.В., Земсков М.Е., Дамбаев И.С.....	90
АНТИВИРУСНЫЕ ПЕПТИДЫ И ОЦЕНКА ИХ АКТИВНОСТИ ПРОТИВ ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА Кацалуха В.В., Икаева М.Н., Щелгачев В.В., Попов С.В., Квардаков А.В.....	96
ГЕЛЬМИНТОЗЫ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ Кдирбаева Ф.Р.....	103



ОПЫТ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БЕРЕМЕННЫХ Ковальчук А.С., Лиознов Д.А., Самарина А.В., Кучерявенко А.Н.....	106
АМЕБИАЗ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ КОМПЛЕКСА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ Козлов К.В., Ляшенко Ю.И., Миклуш П.И.....	109
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕРТЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ТОКСОКАРОЗА Коннова Т.В., Вандышева Т.В., Видманова М.В., Коннова М.П.....	117
О «ЗАБЫТЫХ ТРОПИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ» Крумгольд В.Ф., Козлов С.С., Шишкин М.К., Яременко М.В.....	122
ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ КЕРАТИТ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ Кузнецов Г.М.....	128
ИЗ АРХИВА Е.Н. ПАВЛОВСКОГО: РЕКОМЕНДАЦИЯ НА НОБЕЛЕВСКУЮ ПРЕМИЮ ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ Куртуков М.В., Быкова Д.Д., Тарахтеев А.С., Гордиенко В.В.....	131
ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ Лавренчук Д.В., Дамбаев И.С., Земсков М.Е.....	136
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНОЙ KLEBSIELLA PNEUMONIAE НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 Левченко К.В., Мицура В.М.....	141
ОСТРЫЙ СИНУСИТ ПРИ ГРИППЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ Львов Н.И., Мельник А.М.....	144



УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРУЦЕЛЛЕЗА Магомедова С.А., Арбулиева Е.А., Тагирбекова А.Р., Перадзе Х.Д., Магомедова А.Ш.	149
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕОЗИДНОГО АНАЛОГА РИАМИЛОВИРА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОРВИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА Мальцев О.В., Козлов К.В., Львов Н.И., Сукачев В.С., Саулевич А.В., Карякин С.С., Шарабханов В.В., Дамбаев И.С.	155
ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ ЗИМБАБВЕ Мафауне Дж. (Joshua Mafaune), Коваленко А.Н., Соловьёва П.А.	163
ЗНАЧИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Пovyшева М.В., Лихобабин А.А.	167
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ Мерлушкина А.С., Свинцицкая И.С., Жигулина А.И.	175
ТЕРАПИЯ ОМИКРОН-SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК Миклуш П.И., Жданов К.В., Бельских А.Н., Шведов А.К., Кичеров К.Д., Дамбаев И.С.	179
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И БЛИЖАЙШИХ ИСХОДОВ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ НЕДОНОШЕННЫХ И ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Миронова В.А., Зизюкина К.С., Саркисян Е.А., Черкасова С.В.	187



ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ, ОСНОВАННЫЕ НА МЕХАНИЗМАХ КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ Москалев А.В.	194
ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ Мухтаров Р.М., Наливкина Н.А.	200
КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ Наливкина Н.А., Чирский В.С., Коваленко А.Н., Куликова Н.А., Затворницкий Л.Е., Хайрутдинова Р.А., Плотников К.П.	204
ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ КАК ИНДИКАТОР ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ Носова Т.В., Егорова М.А., Азовцева О.В.	211
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОРВИ НЕГРИППОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НКВИ 2020-2024 ГГ. Передельский Е.В., Гришин И.С., Шарабханов В.В., Львов Н.И.	215
СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ БИОМЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ Ратников Н.Н., Худяков А.А., Крумгольц В.Ф., Коваленко А.Н.	219
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗНАМИВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ЛИЦ С ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С.	223
WFA+M2BP КАК СЫВОРОТОЧНЫЙ МАРКЕР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н.	227



ПЕРВИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ-1 В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН Рахимова В.Ш., Казакова Е.И., Бригида К.С., Ибадуллаева Н.С.....	236
РАЗРАБОТКА ПЦР-МЕТОДА РОДОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ КОМАРОВ (DIPTERA: CULICIDAE) Романенко В.А., Арюков А.Р., Гудков Р.В., Соловьев А.И.....	239
ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ: ОБЗОР И АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ Сидорчук С.Н., Козлов К.В.....	245
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА Скрыль С.В., Павлова О.С., Мартынова А.В., Эргашев А.У., Сидоренко В.А.....	260
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА СУРЗА4 НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭРИТРОМИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ГРИППА Скрябина А.А., Никифоров В.В., Бурова С.В., Сычев Д.А.....	263
ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА «РАПАМИД» В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА И КОРОНАВИРУСА ЧЕЛОВЕКА SARS-CoV-2 НА КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК Соломагина М.В., Кононова Ю.В., Голубь Н.А., Рябушко В.И., Алексеев А.Ю., Мищенко О.А., Суровяткин А.В., Шестопалов А.М.....	269
УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ Танрыбердиева Т.О., Аллабердиев А.А., Дурдыева М.Х.....	275
ВЗАИМОСВЯЗЬ МИАЛГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА/СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И СИНДРОМА «LONG COVID» НА ФОНЕ ЭПИДЕМИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 Улюкин И.М., Болехан В.Н., Орлова Е.С., Лялина О.Б., Сечин А.А.....	278



КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ Халилова З.Т., Касимов И.А., Ульмасова С.И., Бурибаева Б.И.....	284
ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИНА-1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ КАК МАРКЕРА РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ Хомякова Т.И., Бабаев М.А., Диатроптова М.А., Макарова О.В., Хомяков Ю.Н., Гринь О.О., Мхитаров В.А.....	289
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП РИСКА ТЯЖЕЛОГО/ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГРИППА ПО ЧАСТОТЕ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ Цветков В.В., Лиознов Д.А., Ренёв В.Д., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В.....	294
КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВЫЗВАННАЯ SARS-COV-2 И ЕЕ ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ (LONG-COVID). ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ Чернов В.С., Козлов К.В., Патлусов Е.П.....	297
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ АДСОРБЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) Юркаев И.М., Габдрахманов И.А., Карякин С.С., Передельский Е.В., Дамбаев И.С., Земсков М.Е.....	303
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНВАЗИВНОЙ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ Юркаев И.М., Дамбаев И.С., Габдрахманов И.А., Яременко М.В., Лавренчук Д.В., Земсков М.Е.....	306
ПУТИ РЕШЕНИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К НАЗНАЧЕНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЬНЫМ Яременко М.В., Сукачев В.С., Потехин И.В., Крумгольц В.Ф., Шишкин М.К.....	311

Научное издание

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

ISBN 978-5-6051524-4-6

Технические редакторы:

Полякова Н.В., Мельникова М.О., Коноплева Н.М.

Дизайн, верстка:

Куделина Т.П.

Подписано в печать 27.11.2024

Формат 60х90 1/16. Бумага офсетная.

Гарнитура «Таймс Нью Роман»

Печать офсетная. Тираж 250 экз.