

## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-06:616.834-002.152

Никифоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З., Скрипкина П.А.

### РЕАКТИВАЦИЯ ВИРУСА *VARICELLA ZOSTER* ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

*В статье приведены современные представления об эпидемиологии, клинических проявлениях и путях профилактики инфекции, вызываемой Varicella zoster virus (VZV) у ВИЧ-инфицированных пациентов.*

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; Varicella zoster virus; опоясывающий лишай.

**Для цитирования:** Никифоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З., Скрипкина П.А. Реактивация вируса Varicella zoster при ВИЧ-инфекции. Актуальные вопросы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (6): 300-303. DOI: 10.17816/EID40930

Nikiforov V. V., Dvornikov A. S., Shakhmardanov M. Z., Skripkina P. A.

REACTIVATION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS IN HIV INFECTION. ACTUAL ISSUES

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

*The article presents current views on epidemiology, clinical manifestations, and ways of the prevention infection caused by Varicella Zoster virus in HIV-infected patients.*

Key words: HIV infection; Varicella zoster virus; shingles.

**For citation:** Nikiforov V. V., Dvornikov A. S., Shakhmardanov M. Z., Skripkina P. A. Reactivation of Varicella Zoster virus in HIV infection. Actual issues. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 300-303. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40930

**For correspondence:** Murad Z. Shakhmardanov, MD, PhD, DSci., professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: mur2025@rambler.ru, arboelisa@mail.ru

**Information about authors:**

Butenko A.M., orcid.org/0000-0001-06152-5685, Scopus id: 7006032903

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 19.10.2016

Accepted 15.11. 2016

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии России, в минувшем 2015 г. продолжился рост заболеваемости населения РФ ВИЧ-инфекцией: число зарегистрированных заболевших составило 86 599 и превысило аналогичный показатель за 2014 г. на 11,5%.

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции, до настоящего времени не решен вопрос профилактики оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных. Эти инфекции по-прежнему возникают у иммунодефицитных пациентов, в том числе на фоне эффективной антиретровирусной терапии (АРТ) [1].

Иммуносупрессивный фон организма больного

служит основой для активации вируса варицелла зостер (*Varicella zoster virus* – VZV) [2], а степень распространения кожных проявлений зависит от глубины иммунодефицита [3].

Многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей расширили знания об эпидемиологии, причинах развития, клинических проявлениях и возможных критериях отбора для специфической профилактики герпесвирусной инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Как известно, VZV – возбудитель ветряной оспы. Первичная инфекция обычно у детей приводит к ветрянке (ветряной оспе), после чего вирус “скрывается” в ганглиозных нейронах спинного мозга. VZV широко распространен среди населения земного шара, в том числе у абсолютно здоровых людей и даже астронавтов [4, 5].

Однако распространенный опоясывающий

**Для корреспонденции:** Шахмарданов Мурад Зияудинович, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mur2025@rambler.ru

лишай встречаются редко у здоровых лиц, которые не принимают иммуносупрессивных препаратов, не страдают онкопатологией или какой-либо иной болезнью, сопровождающейся иммунодепрессией [3].

Снижение клеточного иммунитета к VZV с возрастом при иммуносупрессии, связанной с применением цитостатиков после трансплантации органов, а также в результате онкологических заболеваний или ВИЧ-инфекции, приводит к реактивации VZV, развитию кожных проявлений в виде опоясывающего лишая и часто хронической боли (постгерпетической невралгии). Опоясывающий лишай встречаются у значительной части ВИЧ-инфицированных взрослых [2, 6, 7] и детей [8], он характеризуется затяжным и рецидивирующим течением. По данным отечественных исследователей, поражения кожи наблюдают у 69% ВИЧ-инфицированных больных, из них по частоте встречаемости герпесвирусные инфекции занимают третье место после грибковых поражений кожи и себорейного дерматита [9]. В то же время герпетические высыпания, обусловленные реактивацией VZV, сопровождаются сильными болями, оставляют рубцы, рецидивируют, что не наблюдается у лиц без иммунного дефицита [9].

Общеизвестно, что основной путь передачи ВИЧ-инфекции в России – парентеральный (инъекционный), а группу риска по данному заболеванию составляют потребители инъекционных психоактивных веществ (ПАВ). Проведенные авторами настоящей работы наблюдения за 922 больными ВИЧ-инфекцией, находившимися на излечении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» ДЗ г. Москвы (дир. – главный психиатр-нарколог МЗ РФ, проф. Брюн Е.А.) в 2013–2015 гг., показали, что реактивация инфекции, вызываемой VZV в виде опоясывающего лишая, отмечена в анамнезе более чем у 60% больных.

В результате повторной активации VZV могут развиваться также поражения центральной нервной системы (вплоть до менингоэнцефалитов) и органа зрения, которые встречаются у 11% ВИЧ-инфицированных людей [10, 11]. Важно, что развивающиеся в результате активации VZV неврологические и глазные болезни могут протекать при отсутствии кожных проявлений [10, 12]. На активацию VZV при манифестации неврологической и глазной патологии при отсутствии кожных проявлений указывают возрастающие в 5 раз VZV-специфические антитела [13]. Проведенный рядом авторов анализ 200 парных сывороток и образцов спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологической патологией без кожных проявлений указал на реактивацию VZV, что доказано повышением титров

специфических IgG-антител в сыворотке крови и обнаружением ДНК вируса в спинномозговой жидкости [14].

Употребление ПАВ рассматривают в качестве фактора риска, способствующего активации герпесвирусной инфекции у иммунодефицитных пациентов [15].

В наших наблюдениях за ВИЧ-инфицированными пациентами наркологического стационара реактивация герпесвирусной инфекции происходила в том числе на фоне АРТ, что связано с дополнительной иммуносупрессией ПАВ.

Кожные проявления инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-инфицированных, встречаются в несколько раз (по некоторым данным, в 30 раз) чаще, чем у людей, не имеющих ВИЧ-инфекции [16, 17].

Каковы объективные критерии риска реактивации клинических проявлений, вызываемых VZV?

Проведенные в США исследования показали, что около 1/3 больных на момент диагностики ВИЧ-инфекции имеют уровень CD4-клеток ниже 200 в 1 мм<sup>3</sup>, что подвергает их повышенному риску развития оппортунистических инфекций, в том числе реактивации герпесвирусных инфекций [18]. При этом развитие последних возможно и у пациентов с уровнем CD4-клеток более 200 в 1 мм<sup>3</sup>, у таких пациентов наиболее распространены кандидоз пищевода, саркома Капоши и туберкулез [19]. Факторы, связанные с повышенным риском развития герпесвирусных и других оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4-клеток более 500 в 1 мм<sup>3</sup>, – инъекционное потребление наркотиков, старший возраст и детекция в крови РНК ВИЧ более 10 000 копий/мл [19].

**Профилактика.** Специфическая профилактика инфекции, вызываемой VZV, пока ограничена популяцией пациентов, неиммунных по данному заболеванию [1]. Живая аттенуированная вакцина против VZV рекомендована к применению у ВИЧ-инфицированных детей с уровнем CD4-клеток более 15% [20–22].

У ВИЧ-инфицированных взрослых, серонегативных по VZV, рекомендована вакцинация против ветряной оспы в случаях, когда уровень CD4-клеток более 200/мм<sup>3</sup> [23].

Анализ результатов использования аттенуированной вакцины у ВИЧ-инфицированных взрослых с уровнем CD4-клеток более 200 в 1 мм<sup>3</sup> и РНК ВИЧ менее 50 копий/мл доказал безопасность вакцины и выработку протективного уровня антител [24].

Вопросы специфической профилактики инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4-клеток ниже 200 в 1 мм<sup>3</sup> и у лиц старше 60 лет, в настоящее время обсуждают [1, 17, 23].

Таким образом, отсутствие радикальных способов профилактики реактивации VZV в группах иммунодефицитных больных с низкими показателями уровней CD4-клеток повышает актуальность контроля и коррекции собственного иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zanoni B.C., Gandhi R.T. Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2014; 28 (3): 501–18.
- Shin B.S., Na C.H., Song I.G., Choi K.C.. A case of human immunodeficiency virus infection initially presented with disseminated herpes zoster. *Ann. Dermatol.* 2010; 22: 199–202.
- Shashikant Malkud, Santosh M Patil. Disseminated cutaneous herpes zoster in a patient with uncontrolled diabetes mellitus. *J. Clin. Diag. Res.* 2015; 9 (7): 1–2.
- Mehta S.K., Tyring S.K., Gilden D.H., Cohrs R.J., Leal M.J., Castro V.A., Feiveson A.H. et al. Varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 654–7.
- Cohrs R.J., Mehta S.K., Schmid D.S., Gilden D.H., Pierson D.L. Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 1116–22.
- De La Blanchardiere A., Rozenberg F., Caumes E., Picard O., Lionnet F., Livartowski J. et al. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 263–9.
- Vafai A., Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 372–80.
- Gershon A.A., Mervish N., LaRussa P., Steinberg S., Lo S.H., Hodes D. et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1496–500.
- Нагибина М.В., Мартынова Н.Н., Преснякова О.А., Вдовина Е.Т., Груздев Б.М. Особенности клиники и лечения поражений кожи при ВИЧ-инфекции. *Лечащий врач.* 2015; (2): 4–6.
- Burke D.G., Kalayjian R.C., Vann V.R., Madreperla S.A., Shick H.E., Leonard D.G. Polymerase chain reaction detection and clinical significance of varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1080–4.
- Corti M., Villafane M., Vittar N., Banco M., Priarone M. et al. Meningoencephalomyelitis with vasculitis due to varicella zoster virus: a case report and review of the literature. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2015; 57 (6): 505–8.
- Gilden D., Cohrs R.J., Mahalingam R., Nagel M.A. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. *Top. Microbiol. Immunol.* 2010; 342: 243–53.
- Ljungman P., Lönnqvist B., Gahrton G., Ringdén O., Sundqvist V.A., Wahren B. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J. Infect. Dis.* 1986; 153: 840–7.
- Birlea M., Arendt G., Orhan E., Schmid D.S., Bellini W.J., Schmidt Ch. et al. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J. Neurol. Sci.* 2011; 304 (1–2): 22–4.
- Nacher M., Basurko C., Adenis A., Gaubert-Marechal E., Mosnier E. et al. Predictive Factors of Herpes Zoster HIV-Infected Patients: Another Adverse Effect of Crack Cocaine//Published online 2013 Nov 11. doi: 10.1371/journal.pone.0080187 PMID: PMC3823845
- Wilkin T., Lee J.Y., Lensing S.Y. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (8): 1246–53.
- Yi-Chieh Lee, Chien-Ching Hung, Mao-Song Tsai, Jun-Yu Zhang, Pei-Ying Wu et al. Incidence and risk factors of herpes

- zoster in human immunodeficiency virus-positive patients initiating combination antiretroviral therapy in Taiwan. *J. Microbiol., Immunol. and Infection.* 2016: 1–7.
- Buchacz K., Armon C., Palella F.J. et al. CD4 Cell Counts at HIV Diagnosis among HIV Outpatient Study Participants, 2000–2009. AIDS research and treatment. 2012: 869 841. [PMC free article] [PubMed].
- Mocroft A., Furrer H.J., Miro J.M. et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count  $\geq$  200 cells/ $\mu$ L in the post-combination antiretroviral therapy era. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013; 57 (7): 1038–47. [PubMed].
- Buchbinder S.P., Katz M.H., Hessel N.A. et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1992; 166 (5): 1153–6.
- Son M., Shapiro E.D., LaRussa P. et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J. Infect. Dis.* 2010; 201 (12): 1806–10.
- Taweessith W., Puthanakit T., Kowitdamrong E. et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (4): 320–4.
- Aberg J.A., Gallant J.E., Ghanem K.G., Emmanuel P., Zingman B.S., Horberg M.A. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (1): 1–34.
- Benson C., Hua L., Andersen J. et al. ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Seattle, Washington; 2012: Abstract #96.

## REFERENCES

- Zanoni B.C., Gandhi R.T. Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2014; 28 (3): 501–18.
- Shin B.S., Na C.H., Song I.G., Choi K.C.. A case of human immunodeficiency virus infection initially presented with disseminated herpes zoster. *Ann. Dermatol.* 2010; 22: 199–202.
- Shashikant Malkud, Santosh M Patil. Disseminated cutaneous herpes zoster in a patient with uncontrolled diabetes mellitus. *J. Clin. Diag. Res.* 2015; 9 (7): 1–2.
- Mehta S.K., Tyring S.K., Gilden D.H., Cohrs R.J., Leal M.J., Castro V.A., Feiveson A.H. et al. Varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 654–7.
- Cohrs R.J., Mehta S.K., Schmid D.S., Gilden D.H., Pierson D.L. Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 1116–22.
- De La Blanchardiere A., Rozenberg F., Caumes E., Picard O., Lionnet F., Livartowski J. et al. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 263–9.
- Vafai A., Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 372–80.
- Gershon A.A., Mervish N., LaRussa P., Steinberg S., Lo S.H., Hodes D. et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1496–500.
- Nagibina M.V., Martynova N.N., Presnyakova O.A., Vdovina E.T., Груздев Б.М. Features of clinic and treatment of skin lesions in HIV infection. *Lechashchiy vrach.* 2015; (2): 4–6. (in Russian)
- Burke D.G., Kalayjian R.C., Vann V.R., Madreperla S.A., Shick H.E., Leonard D.G. Polymerase chain reaction detection and

- clinical significance of varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1080–4.
11. Corti M., Villafane M., Vittar N., Banco M., Priarone M. et al. Meningoencephalomyelitis with vasculitis due to varicella zoster virus: a case report and review of the literature. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2015; 57 (6): 505–8.
  12. Gildea D., Cohrs R.J., Mahalingam R., Nagel M.A. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. *Top. Microbiol. Immunol.* 2010; 342: 243–53.
  13. Ljungman P., Lönnqvist B., Gahrton G., Ringdén O., Sundqvist V.A., Wahren B. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J. Infect. Dis.* 1986; 153: 840–7.
  14. Birlea M., Arendt G., Orhan E., Schmid D.S., Bellini W.J., Schmidt Ch. et al. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J. Neurol. Sci.* 2011; 304 (1–2): 22–4.
  15. Nacher M., Basurco C., Adenis A., Gaubert-Marechal E., Mosnier E. et al. Predictive Factors of Herpes Zoster HIV-Infected Patients: Another Adverse Effect of Crack Cocaine//Published online 2013 Nov 11. doi: 10.1371/journal.pone.0080187 PMID: PMC3823845
  16. Wilkin T., Lee J.Y., Lensing S.Y. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (8): 1246–53.
  17. Yi-Chieh Lee, Chien-Ching Hung, Mao-Song Tsai, Jun-Yu Zhang, Pei-Ying Wu et al. Incidence and risk factors of herpes zoster in human immunodeficiency virus-positive patients initiating combination antiretroviral therapy in Taiwan. *J. Microbiol., Immunol. and Infection.* 2016: 1–7.
  18. Buchacz K., Armon C., Palella F.J. et al. CD4 Cell Counts at HIV Diagnosis among HIV Outpatient Study Participants, 2000–2009. *AIDS research and treatment.* 2012: 869–841. [PMC free article] [PubMed].
  19. Mocroft A., Furrer H.J., Miro J.M. et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count  $\geq$  200 cells/ $\mu$ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013; 57 (7): 1038–47. [PubMed].
  20. Buchbinder S.P., Katz M.H., Hessel N.A. et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1992; 166 (5): 1153–6.
  21. Son M., Shapiro E.D., LaRussa P. et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J. Infect. Dis.* 2010; 201 (12): 1806–10.
  22. Taweessith W., Puthanakit T., Kowitdamrong E. et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (4): 320–4.
  23. Aberg J.A., Gallant J.E., Ghanem K.G., Emmanuel P., Zingman B.S., Horberg M.A. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (1): 1–34.
  24. Benson C., Hua L., Andersen J. et al. ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Seattle, Washington; 2012: Abstract #96.

Поступила 19.10.2016

Принята в печать 15.11.2016

#### Сведения об авторах:

**Никифоров Владимир Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com; **Дворников Антон Сергеевич**, доктор мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, dvornikov\_as@rsmu.ru; **Скрипкина Полина Александровна**, канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: polina.skripkina@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5-06:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-036.2

Чумаченко Г.В.<sup>2</sup>, Бабаева И.Ю.<sup>1</sup>, Авдеева М.Г.<sup>1</sup>

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

<sup>2</sup>ГУЗ «Тулский областной противотуберкулезный диспансер № 1», Тульская область

**Цель исследования** – анализ клинико-эпидемиологических особенностей туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ + ТБ), в Тульской области за 16 лет с 1995 по 2012 гг. для определения приоритетных направлений профилактики и повышения качества оказания медицинской помощи.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 818 стационарных медицинских карт пациентов с сочетанием ВИЧ + ТБ и 645 медицинских карт амбулаторного больного (Тулский областной противотуберкулезный диспансер № 1). Больных наблюдали и обследовали также в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Изучение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза провели в 7 научно-практических направлениях: клиническом, рентгенологическом, иммунологическом, микробиологическом, патолого-анатомическом, статистическом.

**Результаты и обсуждение.** В структуре больных ВИЧ + ТБ преобладают мужчины (73,3%), жители города (76,76%), в динамике отмечают увеличение удельного веса женщин с 20% (2002) до 34,6% (2011), 83,38% обследованных были в возрасте 21–40 лет. Социальный портрет пациента: среднее (37,94%) или средне-специальное (32,65%) образование и отсутствие постоянной работы (71,32%), 40,88% больных ранее находились в местах лишения свободы; 66,18% заразились ВИЧ-инфекцией при внутривенном введении наркотических препаратов, однако за последние 6 лет наблюдения (с 2006 по 2012 гг.) доля полового пути передачи ВИЧ-инфекции выросла с 18,2 до 39,4%. Чаще всего половым путем ВИЧ-инфекцией заражаются лица старшего возраста (старше 41 года) и женщины. В большинстве случаев имело место присоединение ТБ к ВИЧ-инфекции, разница между дебютом этих заболеваний в среднем равна 6,3±2,77 года. У обследованных старше 50 лет ВИЧ и туберкулез чаще выявляли одновременно, при поздней стадии ВИЧ-инфекции. В 96,18% (654 человека) туберкулез имел легочную локализацию, чаще всего (67,1% легочных форм, 439 больных) это был диссеминированный, в том числе милиарный туберкулез легких, на 2-м месте по частоте регистрировали инфильтративный туберкулез (26,1% легочных форм, 171 больной). При многолетнем наблюдении отмечено увеличение доли инфильтративного туберкулеза в структуре легочных форм.

**Заключение.** С учетом неблагоприятной эпидемиологической ситуации необходимо провести комплексный мониторинг социальных, медицинских и других факторов, характеризующих контингент больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; эпидемиология.

**Для цитирования:** Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (6): 304-312.

DOI: 10.17816/EID40932

Chumachenko G.V., Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G.

THE ACTUALITY OF THE PROBLEM CO-INFECTION OF HIV AND TUBERCULOSIS IN CURRENT EPIDEMIOLOGICAL CONDITIONS

<sup>1</sup>Tula regional antitubercular dispensary N1, settlement Petelino, the Tula region, 301105, Russian Federation;

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, 204, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

**The aim of the study.** The analysis of clinical and epidemiological peculiarities of tuberculosis associated with HIV infection (TB+ HIV), in the Tula region for 16 years from 1995 to 2012 to determine priority directions of the prevention and improvement of the quality of medical care.

**Materials and methods.** There was executed the retrospective analysis of 818 inpatient medical records of TB+ HIV patients and 645 outpatient medical cards (Tula regional antitubercular dispensary N1). Patients were observed and examined also in the Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious diseases. A study of HIV-associated TB was performed in 7 scientific and practical directions: clinical, radiological, immunological, microbiological, postmortem, statistical.

**Results and discussion.** In the structure of TB+ HIV patients men (73.3%) prevailed, urban residents accounted for 76.76%, there is an increase in the dynamics of the proportion of women from 20.0% (2002) to 34.6% (2011), 83.38% of patients were aged of 21-40 years. Social portrait of the patient: the secondary (37.94%) or secondary special (32.65%) education and the lack of constant work (71.32%), 40.88% of the patients had previously been in prison. Two-thirds of patients (66.18%) were HIV infected due to the intravenous use of narcotics, however; during last 6 years of observation (from 2006 to 2012) the proportion of sexual transmission of HIV increased from 18.2% to 39.4%. The sexually transmitted HIV-infected cases most commonly occur in persons older than 41 years as well as in women. In most HIV cases TB appeared to be secondary infection, the average timespan between the onsets of these diseases was 6.3 ± 2.77 years. In examined patients older 50 years HIV and tuberculosis were diagnosed simultaneously at the advanced stage of HIV infection. In 96.18% of cases (654 patients) tuberculosis had pulmonary localization, in most (67.1% of cases, 439 patients) it was disseminated, including millary tuberculosis, followed by infiltrative tuberculosis - 171 patients (26.1% of pulmonary form cases). In long-term observation there was noted an increase in the proportion of infiltrative tuberculosis in the structure of pulmonary forms.

**Для корреспонденции:** Бабаева Ирина Юрьевна, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО Куб-ГМУ Минздрава России, доктор мед. наук, e-mail: irenb74@mail.ru

**Conclusion.** *With taking in consideration the unfavorable epidemic situation, it is quite advisable to perform a comprehensive monitoring of social, medical and other factors, characterizing the patients suffered from TB associated with HIV infection.*

**Key words:** *tuberculosis; HIV infection; epidemiology.*

**For citation:** Chumachenko G.V., Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G. The actuality of the problem co-infection of HIV and tuberculosis in current epidemiological conditions. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 304-312. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40932

**For correspondence:** *Irina Yu. Babaeva*, MD, PhD, DSci., professor of the Department of infectious diseases and phthisiopulmonology, Kuban State Medical University, 204, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: irenb74@mail.ru; *Marina G. Avdeeva*, MD, PhD, DSci., professor, head of the Department of infectious diseases and phthisiopulmonology, Kuban State Medical University, 204, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: avdeevam@mail.ru

**Information about authors:**

*Avdeeva M.G.*, <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

Received 10.10.2016

Accepted 15.11.2016

## Введение

Среди социально-значимых инфекций в мире выделяют два повсеместно распространенных и нередко ассоциированных между собой заболевания – туберкулез и ВИЧ-инфекцию.

Согласно выводам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез (ТБ) остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения [1, 2]. Более трети населения земного шара инфицировано бактериями туберкулеза [3]. По данным, представленным 197 странами и территориями, на которые приходится 99% случаев ТБ в мире, в 2012 г. 8,6 млн человек заболели ТБ, в 2013 г. было 9 млн новых случаев, в 2014 г. число заболевших, по оценкам ВОЗ, составило 9,6 млн. В 2012 г. 1,3 млн больных ТБ умерли, а в 2013 и 2014 гг. число смертей от туберкулеза составило по 1,5 млн [2, 4]. ВОЗ выделила 22 страны с высоким бременем туберкулеза (на которые приходится 80% случаев ТБ). В их список входит и Российская Федерация.

Согласно оценкам ВОЗ в 2015 г. в мире проживало 36,7 (34,0–39,0) млн больных ВИЧ-инфекцией. Это самый большой показатель за годы наблюдения: в 2012 г. насчитывали 35,3 (32,2–38,8) млн, в 2013 г. – 35 (33,–37,2) млн больных ВИЧ-инфекцией. Количество новых случаев ВИЧ-инфекции в мире в 2015 г. составило 2,1 (1,8–2,4) млн человек, в 2013 г. – 2,1 (1,9–2,4) млн, в 2012 г. – 2,3 млн (1,9–2,7). Умерли от болезней, обусловленных СПИДом, в 2015 г. 1,1 млн человек, в 2013 г. 1,5 млн, в 2012 г. 1,6 (1,4–1,9), в 2011 г. 1,7 (1,5–1,9) млн человек [5–8]. За три последних десятилетия ВИЧ-инфекция унесла жизни более чем 38 млн человек из 78 млн заразившихся [9].

Частота заболевания ТБ у больных ВИЧ-инфекцией стремительно возрастает в последнее десятилетие. Туберкулез назван «главным убийцей» людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека. Количество впервые выявляемых случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза не умень-

шается на протяжении ряда лет: в 2011–2013 гг. из всех новых случаев заболевания туберкулезом по 1,1 млн человек ежегодно имели также и ВИЧ-инфекцию, а в 2014 г. этот показатель составил 1,2 млн. Отсутствуют положительные тенденции и в количестве пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших от туберкулеза: в 2011 г. 430 тыс. человек, в 2012 г. 320 тыс., в 2013 г. 360 тыс., в 2014 г. 400 тыс. человек [1, 2, 4, 8, 10].

Российская Федерация относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза и ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом в целом по стране имеет положительную тенденцию на протяжении ряда лет и составила в 2015 г. 57,39 тыс. на 100 тыс. населения. Все большее влияние на распространение туберкулеза оказывает стремительно раскручивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции. В 2011 г. в России выявлены 62 384 новых случая заболевания ВИЧ-инфекцией, в 2012 г. – 69 280 случаев, в 2013 г. – 77 896, а в 2015 г. – уже 95 475 случаев. Ежегодный прирост составляет около 10%. В 2013 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил в целом по стране 48,58 случая на 100 тыс. населения, в 2015 г. – 65,2 на 100 тыс. населения, что на 13,4% превысило данные о заболеваемости туберкулезом [11–15].

Еще более 20 лет назад было признано, что ВИЧ-инфекция – мощный фактор развития туберкулеза, и соответственно туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией остается наиболее часто регистрируемым вторичным заболеванием. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 21–37 раз выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции, а в отдельных исследованиях говорят о риске развития туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в 113 раз. На поздних стадиях он возникает в 170 раз чаще, чем у не зараженных ВИЧ людей [1, 5, 7, 16, 17]. Вероятность развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией оцени-

вают в 30–70% в течение жизни, в среднем 10% в год, в то время как у людей с ВИЧ-негативным статусом этот риск составляет около 10% в течение жизни [17–19]. ВИЧ-инфекция настолько изменила эпидемиологию и клинику «классического туберкулеза», что в 90-х годах прошлого века ТБ, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, был описан как «новый туберкулез» [17, 20].

Распространение ВИЧ-инфекции и как следствие ВИЧ-ассоциированного туберкулеза происходит неравномерно в разных группах населения. Согласно данным ВОЗ, распространенность ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков превышает этот показатель для взрослого населения в 28 раз. Однако в последние годы продолжает увеличиваться и доля лиц, заразившихся половым путем. Сегодня эпидемия ВИЧ-инфекции все больше выходит из уязвимых групп населения в общую популяцию, при этом отсутствуют признаки стабилизации эпидемии среди наркозависимых лиц [7].

ВИЧ-инфекция и ВИЧ-ассоциированный туберкулез чаще встречаются у мужчин, большинство заболевших в возрасте 20–50 лет [1, 5–7, 11–13]. Причем в последние 5–7 лет происходит сдвиг в сторону увеличения возраста как у лиц с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией, так и у всего накопленного контингента больных. В докладе ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДА за 2013 г. отмечено, что впервые с момента возникновения эпидемии ВИЧ в странах с низким и средним уровнем дохода доля больных старше 50 лет составила 10%, а в странах с высоким уровнем дохода этот показатель равен 30%. В регионах Восточной Европы и Центральной Азии доля заболевших старше 50 лет среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, по данным ВОЗ, составляет 17%. Отмечено также, что доля лиц старше 50 лет в структуре заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции с 2007 г. разными темпами увеличивается во всех странах [21]. «Старение» эпидемии ВИЧ, по мнению экспертов ВОЗ, обусловлено тремя основными факторами: продление жизни больным ВИЧ-инфекцией в связи с успешным применением доступной антиретровирусной терапии; уменьшение заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди молодого населения; все чаще имеющее место в последние годы «рискованное поведение», практикуемое людьми старше 50 лет [7, 8, 10, 21]. В России заболеваемость ВИЧ-инфекцией в возрастной группе 15–20 лет снизилась с 27,7% всех впервые выявленных в 2000 г. случаев до 1,4% – в 2014 г. В 2013 г. в России максимальный уровень распространенности ВИЧ-инфекции отмечен среди мужчин 30–34 лет. Он составил 2,4% всех граждан этого возраста [13].

В связи с неуклонным прогрессированием

ВИЧ-инфекции, особенно у людей, не получающих АРВТ, либо нерегулярно принимающих препараты, по мере накопления контингента больных ВИЧ-инфекцией растет число пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Установлено, что в современных эпидемиологических условиях в период распространения ВИЧ среди больных туберкулезом и наркоманией ускоряется течение ВИЧ-инфекции (поздние стадии развивались в среднем через 5 лет после инфицирования ВИЧ) [22]. Если в 2005 г. среди состоящих на учете в центрах по борьбе со СПИД поздние стадии ВИЧ-инфекции (IVБ, IVВ, V стадии) имели 2,4% людей с ВИЧ-инфекцией, то к 2020 г. доля таких больных достигнет не менее 20%. Предполагают, что к 2020 г. до 30% людей с впервые выявленным ТБ будут иметь и ВИЧ-инфекцию, а в некоторых регионах этот показатель составит 40–50% [23].

Летальность больных ТБ с ВИЧ-инфекцией чрезвычайно высока и равна 15,5%, что в 2,2 раза больше, чем летальность всех больных ТБ (7,2%), состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях [15]. У больных ВИЧ-инфекцией смертность от ТБ достигает 43–89% [24, 25]. В 2006 г. у 59,1% умерших от ВИЧ-инфекции непосредственной причиной смерти был ТБ [26]. Среди умерших пациентов с ТБ больные сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ составляют более четверти, и доля их растет. В 2014 г. заболеваемость ТБ у больных ВИЧ-инфекцией в 35 раз, а смертность от ТБ в 28 раз превысила эти показатели среди всего населения России [14, 23].

В России в 2015 г. выявлены 11 885 случаев ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Это самый большой показатель за все время наблюдения. Только за последнее десятилетие, с 2005 по 2015 гг., по данным Федерального центра мониторинга и противодействия распространению туберкулеза в России ЦНИИОИЗ, число впервые выявляемых ежегодно случаев сочетанной инфекции в стране увеличилось более чем в 4 раза.

Цель исследования – анализ клинико-эпидемиологических особенностей ТБ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в Тульской области за 16 лет (с 1995 по 2012 гг.) для определения приоритетных направлений профилактики и повышения качества оказания медицинской помощи.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 818 стационарных медицинских карт пациентов с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции и 645 медицинских карт амбулаторного больного (Тульский областной противотуберкулезный диспансер № 1). Пациентов наблюдали и обследовали также в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Тульской области. Провели

Таблица 1

**Многолетняя динамика заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, ВИЧ-ассоциированным туберкулезом жителей Тульской области на 100 тыс. населения**

Годы	Заболеваемость (территориальная)			
	туберкулез	ВИЧ-инфекция	ВИЧ + туберкулез	
	абс.	абс.	абс.	%
1995	64,8	–	–	–
1996	84,4	–	–	–
1997	90,8	–	–	–
1998	96,8	–	–	–
1999	99,7	–	–	–
2000	98,8	–	–	–
2001	98,7	–	–	–
2002	97,8	26,5	–	–
2003	93,7	24,4	–	–
2004	106,0	24,1	–	–
2005	90,9	26,7	1,28	1,8
2006	78,8	28,9	3,80	4,5
2007	77,7	31,8	4,69	8,1
2008	82,4	37,2	7,83	9,4
2009	90,1	34,0	9,63	10,7
2010	69,9	32,8	8,67	12,5
2011	65,2	29,5	7,96	12,3
2012	60,9	43,1	10,6	14,6
2013	53,4	41,4	7,1	12,7

Примечание. – нет данных.

многоплановое изучение ВИЧ-ассоциированного ТБ в 7 научно-практических направлениях: клиническом, рентгенологическом, иммунологическом, микробиологическом, патолого-анатомическом, статистическом.

Проанализировали данные клинического наблюдения: 230 пациентов ВИЧ + ТБ (с 1998 г. по 01.01.2011 г.) и 50 больных инфильтративным ТБ без ВИЧ-инфекции (2007–2012) при ежедневном наблюдении в стационаре Тульского областного противотуберкулезного диспансера № 1, а также 347 пациентов (наблюдение от 1 раза в месяц до 2 раз в неделю) (2000–01.01.2012); амбулаторные диспансерные наблюдения 172 пациентов с ВИЧ + ТБ после выписки из стационаров (2000–01.01.2012) и 50 больных инфильтративным ТБ (2007–2012).

Определение исходных клинических форм ТБ при ВИЧ-инфекции проводили согласно клинической классификации ТБ (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003).

### Результаты

Тульская область – одна из 21 территорий Российской Федерации, в которых зарегистрирована наибольшая в стране численность больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. На конец 2015 г. число таких больных составило 190 человек (2013 г. – 102 человека, 2014 г. 117 человек). Доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных ТБ в разные годы колеблется от 14,8% (2014) до 10,7% (2015). В 2015 г. среди всех больных, состоящих на учете по ТБ (контингенты, постоянное население), люди с ВИЧ-инфекцией составили 11,9% (по всей России – 12,7%). В Тульской области, как и в Российской Федерации, мониторинг не прослеживает тенденцию к стабилизации показателя смертности больных сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ (Россия: 2013 г. – 5841 человек; 2014 г. – 6685; 2015 г. – 7394; Тульская обл.: 2013 г. – 24 человека; 2014 г. – 42; 2015 г. – 62 человека).

При анализе медицинской документации установлено, что с 1995 по 2011 гг. в Тульском областном противотуберкулезном диспансере взяты на учет 680 человек с диагнозом туберкулеза, у которых также была диагностирована ВИЧ-инфекция. Впервые диагноз «сочетанная ко-инфекция» в Тульской области был установлен больному в 1995 г., следующий случай произошел в 1998 г. С этого времени в области ежегодно фиксируют случаи ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, количество их ежегодно увеличивается. В табл. 1 представлены многолетние данные по заболеваемости жителей Тульской области ТБ, ВИЧ-инфекцией,

ВИЧ-ассоциированным ТБ (ТБ + ВИЧ), а также доля больных ВИЧ + ТБ среди больных с впервые выявленным ТБ (см. табл. 1).

Из представленных данных видно, что заболеваемость ТБ в области с 2005 г. имеет тенденцию к снижению. В то же время с 2002 г. фиксируют прогрессивное ежегодное увеличение числа выявляемых случаев ВИЧ-ассоциированного ТБ (рис. 1) с пиком в 2012 г. (163 случая). Всего в 2000 г. выявили 12 случаев, а в 2010 г. – 120 случаев сочетанной инфекции ВИЧ + ТБ (увеличение в 10 раз за 10 лет).

В течение всего анализируемого периода среди больных ВИЧ-ассоциированным ТБ преобладали городские жители. В целом жителей городов зарегистрировано 522 (76,76%) человека; жителей сельских административных образований 149 (21,91%); без определенного места жительства – 9 (1,32%) человек.

Мы проанализировали качество жилищно-бытовых условий у контингента больных ВИЧ-ассоциированным ТБ (675 человек из 680; 99,3% всех больных), из них не имели никакого жилья 9 (1,32%) человек; у 150 (22,06%) человек установлены неблагоприятные жилищные условия (обще-



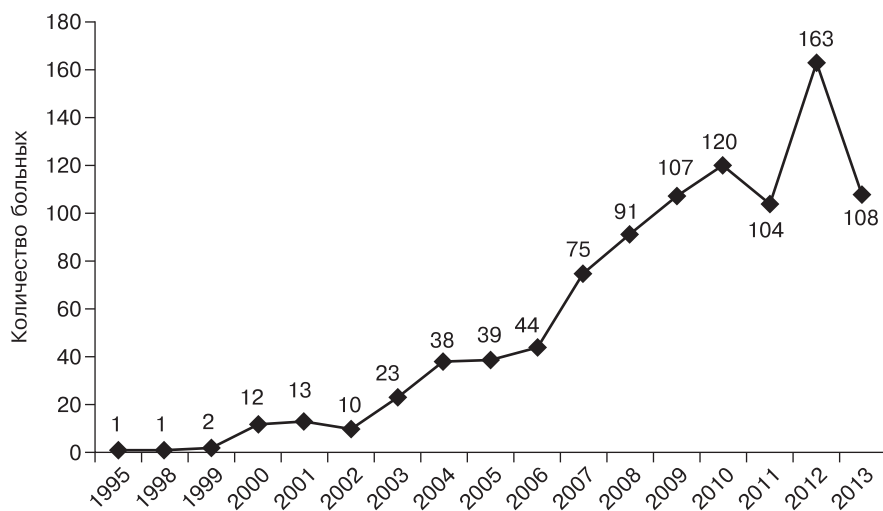


Рис. 1. Многолетняя динамика выявления случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

жития, бараки, аварийные дома, жилье без коммунальных удобств). Жители города из этих 150 обследуемых составляют 60,7% (91 человек), у сельских жителей неблагоприятные условия проживания зафиксированы у 33,3% (50 человек). При этом 193 (28,38% всех больных), расценивающих качество жилья как удовлетворительное, не являлись собственниками жилья и проживая на съемных квартирах, у друзей, дальних родственников.

При анализе распределения контингента заболевших по полу установлено, что на протяжении всех лет наблюдения большая часть всех заболевших мужчины. За рассматриваемый период выявлено 500 мужчин с ВИЧ-ассоциированным ТБ, что составляет 73,5% всех заболевших, и 180 (26,5%) женщин. Причем в первые 5 лет наблюдения (1995–2001) все выявленные больные были мужчины (29 человек). В последующие годы удельный вес мужчин колебался от 80% в 2002 г. до 65,3% в 2011 г. При этом в динамике отмечается тенденция к возрастанию удельного веса женщин. В 2011 г. женщины составляли 34,6% (36 из 104

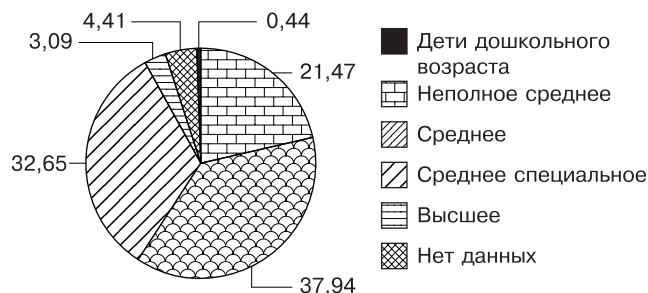


Рис. 2. Распределение больных ВИЧ + ТБ по уровню образования, %.

человек) – это самый большой относительный показатель за все годы наблюдения.

Социальное положение человека в обществе зависит в первую очередь от уровня образования, наличия и характера работы. При анализе уровня образования у больных ВИЧ-ассоциированным ТБ обращает на себя внимание то, что более половины (59,41%; или 404 человека) больных не имели никакой профессиональной подготовки, а 21,47% (146 больных) не имели среднего образования. Высшее образование смогли получить только 3,09% (21 человек) (рис. 2).

При изучении социальной принадлежности больных ТБ, сочетанной с ВИЧ-инфекцией, установлено, что больше половины (71,32%; 485 человек) из них на момент выявления

не имели постоянной работы (359 мужчин – 71,8% всех лиц мужского пола и 126 женщин – 70% лиц женского пола); 38 (5,59%) человек имели группу инвалидности (30 мужчин и 8 женщин), 4 (0,59%) человека – пенсию по возрасту (рис. 3).

Приведенные данные свидетельствуют о социальном неблагополучии изучаемого контингента, особенно если учесть, что 648 (95,29%) человек находились на момент выявления сочетанной инфекции в трудоспособном возрасте – от 21 года до 50 лет.

Социальная неустроенность, отсутствие источника постоянных доходов, асоциальный образ жизни, невозможность получить высокооплачиваемую работу из-за отсутствия образования – закономерно приводят к проблемам с законом. Из всех 680 больных 278 (40,88%), из них 261 мужчина и 17 женщин (52,2 и 9,4% соответственно), были осуждены, причем 109 человек (39,2% всех бывших в заключении) находились в местах лишения свободы 2 раза и более. Сроки заключения колебались в диапазоне от 1 до 32 лет.

На момент установления диагноза сочетанной инфекции ВИЧ и ТБ имели семью 174 больных (25,6%): 123 мужчины и 51 женщина (24,6 и 28,3% соответственно).

При рассмотрении путей передачи ВИЧ-инфекции у больных ВИЧ-ассоциированным ТБ установлено, что основной причиной заражения ВИЧ-инфекцией было употребление наркотиков (парентеральный путь заражения). Среди всех больных не выявлено ни одного доказанного случая ятрогенной или профессиональной передачи ВИЧ-инфекции. Из всех рассматриваемых случаев (680) у 450 (66,18%) больных имел место паренте-

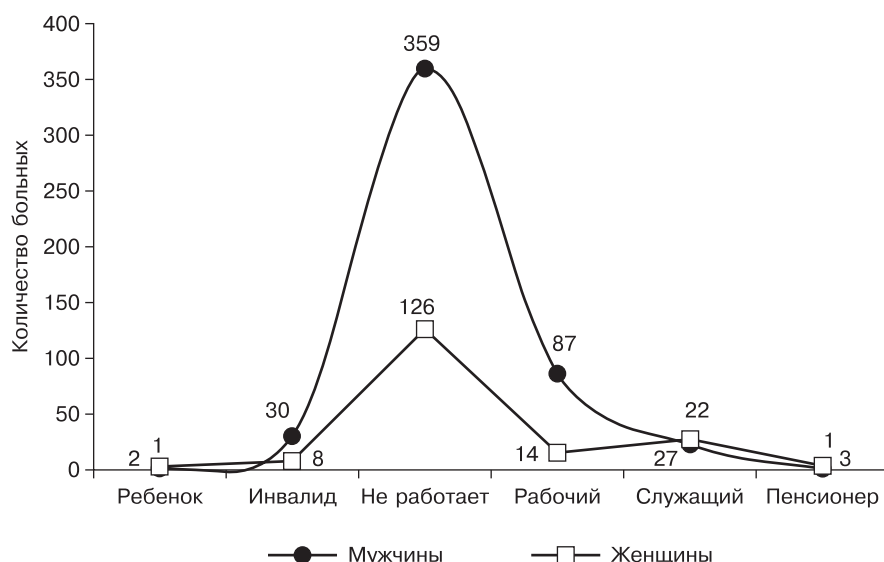


Рис. 3. Распределение контингента больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом по полу и социальной принадлежности.

ральный путь заражения, у 219 (32,21%) – половой, у 3 (0,44%) – вертикальный, у 8 (1,18%) путь заражения не установлен.

При анализе особенностей передачи в разные годы наблюдения установлено, что парентеральный путь заражения ВИЧ-инфекцией преобладал во все годы наблюдения (исключение 1995 г., когда единственный выявленный больной заразился половым гомосексуальным путем). В разные годы удельный вес парентерального пути заражения составлял от 100 (2000) до 57,14% (2008). Прослеживаются волнообразные изменения доли парентерального и полового путей передачи ВИЧ-инфекции. В 2003 и 2006 гг. отмечают пики с максимальным удельным весом парентерального пути передачи. В течение последних 6 лет (с 2006 г.) имеет место тенденция увеличения доли полового пути передачи ВИЧ-инфекции с 18,2 до 39,4%, что объясняют ее широким распространением и выходом на новый социальный уровень – в среду людей, не употребляющих наркотические препараты, однако модель полового поведения которых не исключает именно этот вариант передачи ВИЧ-инфекции.

Особенности пути заражения ВИЧ-инфекцией в зависимости от пола представлены в табл. 2.

Из представленных данных следует, что мужчины в 76,2% случаев заражаются парентеральным путем, половым путем – в 3,5 раза реже (22% случаев). У женщин в 60,6% случаев реализуется половой путь передачи ВИЧ-инфекции, употребление наркотиков становится причиной заражения в 38,3% случаев. При анализе данных распределения контингента больных ВИЧ + ТБ по дате выявления ВИЧ-инфекции отметили, что за 2 года

(2000–2001) диагноз установлен 223 (32,8%) больным.

В последующие годы выявляли от 30 до 49 случаев ВИЧ-инфекции ежегодно. Резкое увеличение числа больных, выявляемых ежегодно с 1999 г., связано с быстрым распространением парентерального употребления наркотических препаратов в годы экономической нестабильности. Пиковые значения впервые выявленных случаев ВИЧ-ассоциированного ТБ в 2000–2001 гг. объясняются началом массового обследования на ВИЧ-инфекцию всех больных, поступающих в стационары учреждений здравоохранения области.

Одним из важнейших признаков, определяющих как особенности течения, так и прогноз заболевания служит форма и локализация туберкулезного процесса.

Мы провели анализ структуры начальных диагнозов ТБ по форме туберкулезного процесса и локализации у 680 больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Установили, что в подавляющем большинстве (96,18%; или 654 человек) случаев у больных регистрировали ТБ с поражением легких; внелегочные формы составляли 3,82% (26 человек).

В табл. 3 приведены основные клинические формы ТБ у наблюдаемого контингента. Среди легочного ТБ преобладал (67,1%) диссеминированный процесс – 439 случаев, в том числе милиарный туберкулез легких; реже (26,1%) регистрировали инфильтративный – 171 больной. При многолетнем наблюдении отмечено увеличение доли инфильтративного ТБ легких в структуре легочных форм. Среди внелегочных проявлений больше половины (57,7%) составили плевриты – 15. Генерализация туберкулезного процесса имела место у 181 пациента.

Таблица 2

Особенности путей передачи ВИЧ-инфекции у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в зависимости от пола

Путь передачи ВИЧ-инфекции	Пол				Всего	
	мужчины		женщины			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Парентеральный	381	76,2	69	38,33	450	66,18
Половой	110	22	109	60,56	219	32,21
Вертикальный	1	0,2	2	1,11	3	0,44
Не установлен	8	1,6	0	0	8	1,18
Итого...	500	100	180	100	680	100

Таблица 3

**Клинические формы туберкулеза при ко-инфекции с ВИЧ**

Клиническая форма	Число пациентов	%
Туберкулез легких, в том числе:	654	100
диссеминированный туберкулез легких	439	67,1
очаговый туберкулез легких	24	3,7
инфильтративный туберкулез легких	171	26,1
казеозная пневмония	11	1,7
туберкулома	3	0,5
цирротический туберкулез легких	1	0,2
фиброзно-кавернозный туберкулез легких	5	0,8
Внелегочный туберкулез, в том числе:	26	100
плеврит	15	57,7
периферических лимфатических узлов	5	19,2
внутрибрюшных лимфатических узлов	1	3,8
кишечника	1	3,8
внутригрудных лимфатических узлов	3	11,5
позвоночника	1	3,8

Более чем у половины больных (413 человек, или 60,74%) ТБ выявлен на фоне уже имеющейся ВИЧ-инфекции (группа ВИЧ/ТБ), меньше всего было пациентов, у которых ВИЧ-инфекция выявлена на фоне имеющегося ТБ (49 человек, или 7,21%). Большинство больных при выявлении ко-инфекции ВИЧ/ТБ имели поздние стадии ВИЧ-инфекции (628 больных, или 92,35%). Таким образом, в большинстве случаев имело место присоединение ТБ на фоне иммунодефицита, вызванного прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции, разница между появлением этих заболеваний в среднем равна  $6,3 \pm 2,77$  года. У лиц в возрасте старше 50 лет ВИЧ-инфекция и ТБ чаще выявляли одновременно, в то время как у лиц более молодого возраста ТБ чаще присоединялся к уже ранее диагностированной ВИЧ-инфекции.

Изучение особенностей контингента больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с инфильтративным ТБ легких, показало их крайне неблагоприятную социальную структуру: более чем две трети (70,76%) имели среднее либо средне-специальное образование, а пятая часть (20,5%) – только неполное среднее образование. Вредные привычки имели большинство обследованных: курили 91,81% (157 человек из 171), употребляли алкоголь 83,04% (142 человека), вводили наркотические препараты внутривенно 66,08% (113 больных). Постоянной работы не имели 67,84% больных, несмотря на то что из 171 человека 164 (95,91%) были трудоспособного возраста. Более трети пациентов (36,84%; или 63 человека) нахо-

дились ранее в местах лишения свободы, а 22 из них 2 раза и более (до 8).

**Заключение**

При проведении анализа структуры и особенностей контингента больных сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ, выявленных на территории Тульской области с 1995 по 2011 гг. установлено, что за изучаемый период данный диагноз выставлен у 680 человек, большинство заболевших (500 человек, или 73,3%) – мужчины, жители города (522 человека, или 76,76%). В динамике за время наблюдения отмечают постепенное увеличение удельного веса женщин с 20 (2002) до 34,6% (2011). Заболевание регистрировали в возрастной группе от 1 года до 67 лет, однако 83,38% (567 человек) были в возрасте 21–40 лет. Социальный портрет больного: среднее (37,94%) или средне-специальное (32,65%) образование и отсутствие постоянной работы (71,32%), 40,88% больных ранее находились в местах лишения свободы. Две трети (450 человек, или 66,18%) заразились ВИЧ-инфекцией при внутривенном введении наркотических препаратов, однако за последние 6 лет наблюдения (2006–2012) доля полового пути передачи ВИЧ-инфекции выросла с 18,2 до 39,4%. Чаще всего половым путем ВИЧ-инфекцией заражаются лица старшего возраста (старше 41 года) и женщины. В 96,18% (654 больных) ТБ имел легочную локализацию, чаще всего (67,1% легочных форм, 439 больных) это был диссеминированный, в том числе милиарный ТБ легких, на 2-м месте по частоте регистрировали инфильтративный ТБ – 171 больной (26,1% легочных форм). При многолетнем наблюдении отмечено увеличение доли инфильтративного ТБ легких в структуре легочных форм.

Важными индикаторами оценки эпидемической обстановки и заболеваемости служат возрастнополовые критерии контингента больных, проживающих в конкретной местности. Население различных возрастных групп имеет разный уровень социальной активности, среду общения, уровень экономического благополучия, что неизбежно отражается на вероятности заражения и ТБ, и ВИЧ-инфекцией.

ТБ и ВИЧ-инфекция – два самостоятельных заболевания с совершенно разными путями передачи, но при этом они совпадают по эпидемиологическим характеристикам: имеют длительный период латентного (бессимптомного) течения, само заболевание может длиться месяцы и годы с активным размножением возбудителя и сохранением возможности передачи инфекции. Все это помогает сохранению возбудителя как вида и способствует максимально широкому его распространению в популяции. Кроме того, в силу особенностей пу-

тей заражения оба заболевания имеют единую социальную нишу [25, 27, 28].

С учетом столь неблагоприятной ситуации необходимо комплексное изучение особенностей социальных, медицинских и других факторов, характеризующих контингент больных ТБ, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. 2013. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2013\\_executive\\_summary\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2013_executive_summary_ru.pdf?ua=1)
2. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report. 2014. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr14\\_executive\\_summary](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_executive_summary).
3. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень. 2014; 104, октябрь. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru>.
4. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report. 2015. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr15\\_executive\\_summary](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_executive_summary).
5. Доклад ЮНЭЙДС к Всемирному дню борьбы со СПИДом. 2011. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_ru\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_ru_1.pdf).
6. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДА. 2012. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20121120\\_NAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_ru\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_NAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_ru_1.pdf).
7. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДА. 2013. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_ru.pdf).
8. The Gap Report. UNAIDS. Available at: [http://issuu.com/unaids/docs/20140716\\_unaids\\_gap\\_report?e=2251159/8627691](http://issuu.com/unaids/docs/20140716_unaids_gap_report?e=2251159/8627691).
9. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень 2016. Глобальная статистика. 2015. Available at: <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
10. World Health Organisation. HIV-Associated Tuberculosis. Available at: [http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv\\_factsheet\\_2014](http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv_factsheet_2014).
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2012.
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2013.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2014. Available at: [http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd\\_2013dlya-sayta.pdf](http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013dlya-sayta.pdf).
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016.
15. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году: Монография. М.: ООО «РПЦ Прима»; 2009.
16. Дмитриев В.А. Глобальная проблема туберкулеза и современная стратегия ВОЗ борьбы с ним. *Антибиотики и химиотер.* 2008; (5–6): 3–6.
17. Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М. *Социально-значимые инфекции: монография.* Ч. 11. Микст-инфекции. СПб.: ООО «Береста»; 2011.
18. Либман Г., Макадон Х.Дж. *ВИЧ-инфекция.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
19. Зимина В.Н., Кошечкин В.А., Кравченко А.В. *Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых.* М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа; 2014.
20. Snider D.E., Poper W.L. The new tuberculosis. *New Engl. J Med.* 1992; 326 (10): 703–5.
21. *Старение и ВИЧ. Специальное приложение к Докладу ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДА, 2013 г.* Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20131101\\_JC2563\\_hiv-and-aging\\_ru\\_0.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20131101_JC2563_hiv-and-aging_ru_0.pdf).
22. Бабаева И.Ю. *Диссеминированный туберкулез легких в современных эпидемиологических условиях (Клиника, диагностика, патоморфология).* Краснодар: ООО «Фирма «НСС»; 2004.
23. Нечаева О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России. *Туберкулез и болезни легких.* 2014; (6): 9–15.
24. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2010; (8): 57–61.
25. Покровский В.В. *ВИЧ-инфекция и СПИД: (Национальное руководство).* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
26. Фролова О.П., Щукина И.В., Фролов Е.Г. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2014; (7): 32–6.
27. Перельман М.И. *Фтизиатрия: (Национальное руководство).* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
28. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Шевченко Н.П., Кулагин В.В., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю. Случай смерти от цирроза печени больной с ВИЧ-инфекцией и инфильтративным туберкулезом легких. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2013; (1): 49–54.

#### REFERENCES

1. World Health Organization. Report on the Global Fight Against TB. 2013. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2013\\_executive\\_summary\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2013_executive_summary_ru.pdf?ua=1).
2. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report. 2014. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr14\\_executive\\_summary](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_executive_summary).
3. World Health Organization. 2014 (104, October). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru>.
4. World Health Organisation. Global Tuberculosis Report. 2015. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr15\\_executive\\_summary](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_executive_summary).
5. UNAIDS Report of the World AIDS Day. 2011. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_ru\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_ru_1.pdf).
6. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. 2012. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20121120\\_NAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_ru\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121120_NAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_ru_1.pdf).
7. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. 2013. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_ru.pdf).
8. The Gap Report. UNAIDS. Available at: [http://issuu.com/unaids/docs/20140716\\_unaids\\_gap\\_report?e=2251159/8627691](http://issuu.com/unaids/docs/20140716_unaids_gap_report?e=2251159/8627691).
9. World Health Organization. Newsletter 2016. Global Statistics.

2015. Available at: <http://www.unaids.org/ru/resources/factsheet>.
10. World Health Organisation. *HIV-Associated Tuberculosis*. Available at: [http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv\\_factsheet\\_2014](http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv_factsheet_2014).
  11. *On the State Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2011: State Report*. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya nasele-niya v Rossiyskoy Federatsii v 2011: gosudarstvennyy doklad]. Moscow: Federal Center of Hygiene and Epidemiology; 2012. (in Russian)
  12. *On the State Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2012: State Report*. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya nasele-niya v Rossiyskoy Federatsii v 2012: gosudarstvennyy doklad]. Moscow: Federal Service for Supervision in the Sphere of Consumer Rights, shields and Welfare; 2013. (in Russian)
  13. *On the State Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2013: State Report*. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya nasele-niya v Rossiyskoy Federatsii v 2013: gosudarstvennyy doklad]. Moscow: Federal Service for Supervision in the Sphere of Consumer Rights, shields and Welfare; 2014. Available at: [http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd\\_2013dlya-sayta.pdf](http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013dlya-sayta.pdf). (in Russian)
  14. *On the State Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2015: State Report*. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya nasele-niya v Rossiyskoy Federatsii v 2015: gosudarstvennyy doklad]. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2016. (in Russian)
  15. Shilova M.V. *Tuberculosis in Russia in 2008*. [Tuberkulez v Rossii v 2008 g.]. Moscow: OOO "RPTS Prima"; 2009. (in Russian)
  16. Dmitriev V.A. The global problem of tuberculosis and modern strategy of the WHO to deal with it. *Antibiotiki i khimioter.* 2008; (5–6): 3–6. (in Russian)
  17. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Panteleev A.M. *Socially Significant Infections: A Monograph. Pt II. Mixed Infection*. [Sotsial'no znachimye infektsii: monografiya]. St. Petersburg: OOO «Bere-sta»; 2011. (in Russian)
  18. Libman G., Makadon K.Dzh. *HIV*. [VICH-infektsiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
  19. Zimina V.N., Koshechkin V.A., Kravchenko A.V. *Tuberculosis and HIV Infection in Adults*. [Tuberkulez i VICH-infektsiya u vzroslykh]. Moscow: Izdatel'skaya gruppa "GEOTAR-Media"; 2014. (in Russian)
  20. Snider D.E., Poper W.L. The new tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (10): 703–5.
  21. *Aging and HIV. Special Supplement to the UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. 2013*. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20131101\\_JC2563\\_hiv-and-aging\\_ru\\_0.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20131101_JC2563_hiv-and-aging_ru_0.pdf).
  22. Babaeva I.Yu. *Disseminated Tuberculosis in Modern Epidemiological Conditions (Clinic, Diagnostics, Patomorfologiya)*. [Disseminirovannyy tuberkulez legkikh v sovremennykh epidemiologicheskikh usloviyakh. (Klinika, diagnostika, patomorfologiya)]. Krasnodar, OOO "Firma "NSS"; 2004. (in Russian)
  23. Nechaeva O.B. The situation on tuberculosis and HIV and Russian. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (6): 9–15. (in Russian)
  24. Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. Problems of diagnosis and treatment of disseminated pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; (8): 57–61. (in Russian)
  25. Pokrovskiy V.V. *HIV Infection and AIDS: (National Guide)*. [VICH-infektsiya i SPID]. Moscow: Izdatel'skaya gruppa "GEOTAR-Media"; 2013. (in Russian)
  26. Frolova O.P., Shchukina I.V., Frolov E.G. Analysis of mortality from tuberculosis combined with HIV. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; (7): 32–6. (in Russian)
  27. Perel'man M.I. *Phthisiology: (National Guide)*. Moscow: Izdatel'skaya gruppa "GEOTAR-Media"; 2007. (in Russian)
  28. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Kulagin V.V., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu. A death from liver cirrhosis patient with HIV infection and infiltrative lung tuberculosis. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2013; (1): 49–54. (in Russian)

Поступила 10.10.2016

Принята в печать 15.11.2016

#### Сведения об авторах:

**Авдеева Марина Геннадьевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: [avdeevam@mail.ru](mailto:avdeevam@mail.ru)

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5-06:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-036.1-037

Семенова Н.Ю., Чеботарева Т.В., Орлова С.Н., Облогина Л.И.

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, г. Иваново

*Цель исследования – провести анализ особенностей клинического течения сочетанной патологии туберкулез + ВИЧ-инфекция и непосредственных причин смерти больных.*

*В статье проведен сравнительный анализ клинико-рентгенологических, бактериологических, морфологических данных 74 умерших пациентов, разделенных на две группы: основная (лица с наличием коинфекции: туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией) и группа сравнения (лица, имеющие моноинфекцию: туберкулез).*

*Проведенный анализ клинического течения, данных микробиологического обследования и рентгенологических признаков у 74 умерших позволил выявить особенности течения туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией на IV стадии: острое начало болезни, изнуряющая лихорадка, резко выраженный бронхолегочный синдром и интоксикация, массивное бактериовыделение. У больных с коинфекцией на поздних стадиях при значительном снижении уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов отсутствовала склонность к развитию туберкулезной гранулемы. Эволюция процесса характеризовалась острой генерализованной лимфогематогенной и гематогенной диссеминацией с сочетанным поражением внутренних органов (мозговых оболочек, легких, печени, селезенки, надпочечников, поджелудочной железы, сердца, мезентериальных лимфатических узлов). Туберкулезная гранулематозная реакция как способ специфической противотуберкулезной защиты не развивалась, изменения носили преимущественно характер экссудативно-некротического воспаления ввиду наличия иммунодефицитного состояния. В то же время у пациентов без ВИЧ-инфекции процесс имел классический характер: развивались изолированные поражения легких без вовлечения в процесс других органов. Морфологические изменения были представлены сформированными туберкулезными гранулемами с эпителиоидно-клеточной инфильтрацией и выраженным казеозным некрозом.*

*Причиной смерти в основной группе больных был генерализованный туберкулез с одновременным поражением нескольких жизненно важных органов.*

**Ключевые слова:** туберкулез; ВИЧ-инфекция; больные.

**Для цитирования:** Семенова Н.Ю., Чеботарева Т.В., Орлова С.Н., Облогина Л. И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы туберкулезного процесса у больных, страдающих ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21 (6):313-321. DOI: 10.17816/EID40934

Semenova N. Yu., Chebotareva T. V., Orlova S.N., Oblogina L. I.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF TUBERCULOSIS PROCESS IN PATIENTS SUFFERED FROM HIV INFECTION

Ivanovo State Medical Academy, 8, Seremetevsky avenue, Ivanovo, 153012, Russian Federation

*The purpose of research is to perform an analysis of features of the clinical course of comorbidity tuberculosis + HIV infection and proximate causes of death of patients. In the article there was performed a comparative analysis of the clinical and radiological, bacteriological and morphological data of 74 deceased patients, divided into two groups: main (cases with the presence of co-infection: tuberculosis associated with HIV infection) and a comparison group (TB mono-infected persons). The performed analysis of the clinical course, the data of microbiological examination and radiographic findings in 74 of the dead patients allowed to reveal features of the course of tuberculosis in HIV infection cases at the IV stage: acute onset of illness, debilitating fever, full-blown bronchopulmonary syndrome and intoxication, massive bacterial excretion. In co-infection patients at the advanced stages with a significant decrease in the level of CD4<sup>+</sup> lymphocytes there was no tendency to develop of tuberculous granuloma. The evolution of the process was characterized by the acute generalized by lymphatic/hematogenous and hematogenous dissemination with combined lesions of the internal organs (meninges, lungs, liver, spleen, adrenal glands, pancreas, heart, mesenteric lymph nodes). Tuberculosis granulomatous response as a mode of specific antituberculosis protection failed to develop, the changes were mostly exudative-necrotic inflammation in character due to the presence of immunodeficient state. At the same time in patients without HIV infection the process was classic in character: there were developed isolated lung lesions without the involvement of other organs. Morphological changes were presented by formed tuberculous granulomas with epithelioid cell infiltration and pronounced caseous necrosis. The cause of death in the study group patients was generalized tuberculosis with simultaneous defeat of several vital organs.*

**Key words:** tuberculosis; HIV infection; sick.

**Для корреспонденции:** Семенова Наталья Юрьевна, аспирант каф. фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО ИВГМА Минздрава России, e-mail: [semenova\\_dok@mail.ru](mailto:semenova_dok@mail.ru)

**For citation:** Semenova N. Yu., Chebotareva T. V., Orlova S.N., Oblogina L. I. Clinical and morphological characteristics and outcomes of tuberculosis process in patients suffered from HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 313-321. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40934

**For correspondence:** *Nataliya Yu Semenova*, MD, PhD, Postgraduate student of the Department of Phthiopulmonology, Ivanovo State Medical Academy, 8, Seremetevsky avenue, Ivanovo, 153012, Russian Federation. E-mail: [semenova\\_dok@mail.ru](mailto:semenova_dok@mail.ru)

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

Received 23.12.2016

Accepted 15.11. 2016

В последнее десятилетие отмечают значительный рост сочетанной патологии – туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ) [1–4]. При высокой распространенности микобактерий туберкулеза среди населения ВИЧ-инфекция способствует переходу состояния инфицирования в заболевание, поскольку иммунная система у больных постепенно утрачивает способность сдерживать распространение микобактерии туберкулеза по организму. Это приводит к формированию нового эпидемического процесса – ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [4–7]. Признаком эпидемии служит прогрессивное увеличение числа больных с сочетанной патологией, которое в Российской Федерации в 2013 г. составило 33 849 больных, что в 1,1 раза больше, чем в 2012 г. (29 708), и в 1,2 раза больше, чем в 2011 г. (29 277) [8]. В 2013 г. каждый восьмой (12,5%) впервые выявленный и взятый на учет больной туберкулезом был с ВИЧ-инфекцией, на конец года – 10,7% всех больных туберкулезом в стране имели ВИЧ-инфекцию [3].

В Ивановской области доля больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ среди всех впервые выявленных больных туберкулезом в 2012 г. составила 16,2% (65), в 2013 г. – 21% (86). К настоящему времени пациентов с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ, наблюдающихся в областном противотуберкулезном диспансере им. М.Б. Стоюнина, оказалось 418 [9].

В период значительного снижения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (менее 200 клеток/мкл) туберкулез у пациентов протекает нетипично и в сочетании с ВИЧ-инфекцией приобретает генерализованный характер с одновременным поражением многих органов, что вызывает трудности в дифференциальной диагностике [7, 10–15].

Цель работы – анализ особенностей клинического течения сочетанной патологии туберкулез + ВИЧ-инфекция и непосредственных причин смерти этих больных.

### Материалы и методы

Клинико-лабораторные, патолого-анатомические исследования выполнены в 2011–2013 гг. в отделениях областного противотуберкулезного диспансера им. М.Б. Стоюнина (Иваново).

Методы обследования включали: клинические и биохимические анализы крови, мочи, стандарт-

ное лучевое исследование органов грудной клетки, туберкулинодиагностику, бактериологическое исследование патологического материала, морфологическое изучение биоптатов органов умерших больных. Для изучения морфологии биоптатов проведены исследования, выполненные на аутопсийном материале на базе кафедры патологической анатомии г. Иваново. Из аутопсийного материала были изготовлены серийные гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином-эозином. Патогистологический анализ препаратов проведен с помощью лупы и светового микроскопа ( $\times 120$ ).

Все пациенты были разделены на две группы: 46 человек имели сочетанную патологию (туберкулез + ВИЧ-инфекция) и составили основную группу и 28 больных туберкулезом не имели ВИЧ-инфекции и составили группу сравнения.

Среди наблюдаемых обеих групп преобладали мужчины: в основной группе их было 80% (37 из 46), в группе сравнения – 75% (21 из 28); женщин оказалось в 4 раза меньше, чем мужчин, – 9 (20%) и 7 (25%) соответственно. Анализ больных по возрасту показал, что в основной группе были лица преимущественно молодые (18–39 лет, 86%), в то время как в группе сравнения преобладали люди среднего и пожилого возраста (40–60 лет, 60%).

Наблюдаемые обеих групп были в основном социально уязвленными, не имели постоянной работы, места жительства. В основной группе почти половина из них (19 человек, 41%) ранее находилась в местах лишения свободы.

Употребление инъекционных наркотических средств отмечено более чем у половины лиц основной группы: у 30 (65%) из 46, кроме того у 11 (24%) была алкогольная зависимость. В то же время в группе сравнения почти в 3 раза больше было лиц с алкогольной зависимостью – 18 (64%) из 28 человек. Наркотически зависимых пациентов в этой группе не оказалось.

В центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными болезнями до развития туберкулеза наблюдались 35 из 46 больных. Период наблюдения составил от 4 мес до 9 лет. У всех пациентов при поступлении диагностирована IVB стадия ВИЧ-инфекции. Антиретровирусную терапию получали 10 больных. Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови у всех

наблюдаемых было низким (меньше 200 клеток/мкл), а у 14 (30%) пациентов их число оказалось менее 10 кл/мкл.

### Результаты и обсуждение

По клиническим формам у всех больных основной группы диагностирован остро прогрессирующий генерализованный туберкулез с множественным поражением органов и лимфатических узлов, что объясняло острое начало заболевания. В последующем на секции этот процесс оказался подтвержден, кроме того, были уточнены группы пораженных лимфатических узлов и вовлечение других органов. Характерно, что полости распада при секционном исследовании выявили у 16 (35%) из 46 больных, в то время как при прижизненном лучевом обследовании они диагностированы реже – у 10 (21,6%) пациентов;  $p < 0,05$ .

В группе сравнения процесс носил более разнообразный характер. Так, у 5 (17%) из 28 диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез, у 8 (25%) – казеозная пневмония (по типу сливной бронхопобулярной) с поражением обоих легких, а у 15 (53%) имел место диссеминированный туберкулез. Однако важно, что в группе сравнения в отличие от основной группы преобладали больные с туберкулезом органов дыхания, сопровождающимся распадом легочной ткани, диагностированным прижизненно при стандартном лучевом обследовании. Таких пациентов оказалось 19 (68%) из 28, что было более чем в 3 раза выше, чем в основной группе;  $p < 0,001$ .

Анализ клинического развития заболевания показал, что в основной группе у 45 (98%) из 46 больных туберкулез начинался остро и был установлен при обращении к врачу с жалобами. В то же время ни у одного пациента этой группы процесс не выявлен при флюорографическом обследовании, несмотря на то, что подавляющее большинство из них (35 (76%) из 46) уже находились на учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными болезнями и регулярно проходили флюорографическое обследование. Только у одного пациента при профилактическом осмотре обнаружено значительное увеличение подмышечных лимфатических узлов и специфический процесс был установлен после их биопсии с последующим морфологическим изучением биоптата.

Несколько иное развитие туберкулеза оказалось в группе сравнения, где у пациентов преобладало постепенное развитие заболевания и от момента появления первых клинических признаков до обращения к врачу с жалобами проходило от 3 до 6 мес.

Отметим и резко выраженные клинические симптомы болезни в основной группе: у всех пациентов (100%) наблюдали изнуряющую лихорадку с повышением температуры до фебрильных цифр;

у 23 (50%) из 46 больных была прогрессирующая потеря массы тела (до состояния кахексии). У 45 (98%) из 46 человек отмечали бронхолегочные симптомы в виде надсадного, не приносящего облегчения кашля и одышки в покое (20–25 дыханий в минуту).

Однако и в группе сравнения на период выявления туберкулеза клинические проявления болезни у преимущественного большинства пациентов были не менее тяжелыми, чем у больных с коинфекцией. Так, температура тела, хотя в основном не превышала 38°C, у 19 (68%) больных достигала фебрильных цифр. Несколько реже – у 11 (39%) из 28 было значительное снижение массы тела, а бронхолегочные симптомы (кашель, одышка, боль в грудной клетке) в этой группе отмечали у всех 28 (100%) наблюдаемых.

В обеих группах у всех больных отмечали значительные изменения в клиническом анализе крови: выраженную лейкопению, тяжелую анемию, тромбоцитопению, лимфопению, резко увеличенную СОЭ.

При биохимическом исследовании крови у лиц как основной, так и группы сравнения выявлено повышение уровня острофазовых белков (С-реактивный белок, гаптоглобин).

Более чем у половины пациентов основной группы зарегистрированы маркеры вирусных гепатитов (у 29 (63%) больных), из них антитела к вирусу гепатита С (анти-НСV) обнаружены у 15, а у 12 пациентов отмечено сочетание маркеров гепатита С (анти-НСV) и В (HBsAg). У 24 (52%) человек имело место сочетание туберкулеза и других вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (орофарингеальный кандидоз, пневмоцистная пневмония, мультифокальная лейкоэнцефалопатия).

Сопутствующие заболевания среди пациентов группы сравнения распределялись несколько иным образом: у 12 человек (42,9%) имелся алкогольный гепатит, развившийся вследствие длительного употребления преимущественно алкогольных суррогатов; у 4 (14,3%) пациентов диагностированы онкологические заболевания (аденокарцинома предстательной железы, плоскоклеточный рак левого главного бронха, мелкоклеточный рак правого главного бронха, базалиома верхней губы); у 4 (14,3%) – сахарный диабет тяжелого течения с диабетическими осложнениями; у 1 (3,6%) – ревматоидный артрит. Вирусных гепатитов в этой группе пациентов не обнаружено.

Анализ частоты бактериовыделения показал, что в основной группе микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии, подтвержденные бактериологически, обнаружены у 41 (89%) из 46 пациентов: у одной больной из плевральной жидкости, а у 6 из пунктата периферических лимфатических узлов также выделена



Таблица 1

**Характер изменений в клинических анализах у наблюдаемых пациентов**

Показатель	Основная группа (n = 46)	Группа сравнения (n = 28)
Начало заболевания	Острое, прогрессирующее	Постепенное
Интоксикационный синдром, %	Резко выраженный – 100	Умеренно выраженный – 68
Бронхолегочный синдром, %	98	100
Потеря массы тела, %	50	39
Наклонность к генерализации	Печень, почки, селезенка и другие органы	Изолированное поражение легких
Распространенность процесса	Генерализация	Только легкие
Клинический анализ крови	Выраженные нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, резко увеличенная СОЭ)	Выраженные нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, резко увеличенная СОЭ)
Биохимический анализ крови, %	Повышен уровень острофазовых белков (С-реактивный, гаптоглобин) – 100	Повышен уровень острофазовых белков (С-реактивный, гаптоглобин) – 100
Бактериовыделение, %	89	100
МЛУ, %	50	32

культура микобактерий туберкулеза. Определение чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам выполнено у 32 больных, из них у 15 (50%) определена лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину. Это значит, что у пациентов с коинфекцией органы и ткани были глубоко поражены специфическим процессом вследствие массивного размножения возбудителя, который поступал в ткани и выделялся с мокротой даже без видимого прижизненного обнаружения полостей распада. В группе сравнения микобактерии туберкулеза в мокроте при бактериологическом обследовании обнаружены у всех больных. Множественная лекарственная устойчивость выявлялась реже, чем у лиц основной группы – у 9 (32%) из 28 пациентов;  $p < 0,05$ . Указанные изменения отражены в табл. 1.

Как уже упоминалось ранее, у всех 46 (100%) больных имела место IVB стадия ВИЧ-инфекции. При этом количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у всех наблюдаемых было низким (меньше 200 кл/мкл), а у 14 (30%) больных их число было менее 10 кл/мкл. В связи с этим становятся понятными причины того, что в основной группе внутрикожные пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом оказались отрицательными у всех больных. В группе сравне-

ния отрицательные туберкулиновые реакции были только у 3 (10,8%) больных, значительно чаще они имели нормергический характер (у 15 больных; 53,5%), а у 10 (35,7%) обследуемых они были гиперергические. Таким образом, из представленных данных видно, что чувствительность к туберкулину у 25 (89,9%) из 28 больных с моноинфекцией, даже при тяжелых формах туберкулеза, оставалась положительной и резко положительной, в то время, как при коинфекции, напротив, иммунный ответ отсутствовал. Аналогичные результаты были получены и на пробу с диаскин-тестом; так отрицательная проба у больных в группе сравнения была только у 8 (28,6%) из 28 больных, а у 20 (72,4%) она оставалась положительной и резкоположительной (табл. 2).

Проведенный катанез показал, что у 25 (54%) больных основной группы отмечалась крайне низкая приверженность к лечению, что подтверждалось самовольным уходом из лечебного учреждения, злостным употреблением внутривенных наркотических препаратов, алкоголя и его суррогатов. Равноценным оказалось поведение пациентов группы сравнения и их отношение к лечению. Среди них также большинство пациентов упорно отказывались от лечения, нарушали режим пове-

Таблица 2

**Характер ответной реакции на внутрикожные пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом**

Группа больных (n = 74)	Туберкулиновые реакции			
	отрицательная	сомнительная	положительная	резко положительная
Основная (n = 46)	46 (100%)	–	–	–
Сравнения (n = 28)	3 (10,8%)	–	15 (53,5%)	10 (35,7%)
Группа больных (n = 74)	Проба с диаскин-тестом			
	отрицательная	сомнительная	положительная	резко положительная
Основная (n = 46)	46 (100%)	–	–	–
Сравнения (n = 28)	8 (28,6%)	–	15 (53,6%)	5 (17,8%)

**Причины летальных исходов у наблюдаемых пациентов**

Показатель	Основная группа (n = 46)	Группа сравнения (n = 28)
Вторичные заболевания	Орофарингеальный кандидоз, пневмоцистная пневмония, мультифокальная лейкоэнцефалопатия	Отсутствуют
Сопутствующие заболевания, %	Вирусные гепатиты – 63	Алкогольный гепатит – 42,9 Опухоли – 14,3 Сахарный диабет – 14,3 Ревматоидный артрит – 3,6
Причина смерти	Генерализованный туберкулез с одновременным поражением многих органов	Прогрессирование туберкулеза и его осложнения (сердечно-легочная недостаточность, отек головного мозга, пневмоторакс, профузное кровотечение)
Морфологическая характеристика очагов	Мономорфные гнойно-некротические очаги с выраженной экссудативной реакцией по периферии	Туберкулезные гранулемы с выраженной зоной некроза

дения в стационаре и систематически употребляли алкогольные напитки. Таким образом, приверженность к проведению терапии, которая служит важным фактором, позволяющим контролировать течение ВИЧ и оппортунистических инфекций у наблюдаемых больных, отсутствовала [16].

Химиотерапию больных с коинфекцией проводили аналогично лечению ВИЧ-негативных пациентов с туберкулезом, одновременно всем из этой группы назначали антиретровирусное лечение. Учитывая множественную лекарственную устойчивость, в обеих группах применяли противотуберкулезные препараты резервного ряда (IV режим химиотерапии): в основной группе у 15 (32%) из 46, а в группе сравнения у 9 (32%) из 28. Побочные эффекты от химиотерапии определялись одинаково часто в обеих группах и проявлялись в виде гепатотоксических реакций: у 17 (37%) из 46 и у 11 (39%) из 28 больных соответственно. В основной группе это было связано не только с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, но и с одновременным назначением ВААРТ, а в группе сравнения – с алкогольным поражением печени.

Лечение пациентов из обеих наблюдаемых групп было неэффективным. В основной группе наблюдения причиной смерти оказался генерализованный туберкулез с одновременным поражением нескольких жизненно важных органов. Учитывая, что в группе сравнения из сопутствующих заболеваний 12 (42,9%) человек страдали хроническим алкоголизмом, 4 (14,3%) пациента имели онкологические заболевания, у 4 (14,3%) обнаружен сахарный диабет тяжелого течения с диабетическими осложнениями и у 1 (3,6%) – ревматоидный артрит, непосредственной причиной смерти у них стала тяжелая легочно-сердечная недостаточность на фоне интоксикации (туберкулезной или опухолевой), прогрессирование туберкулезного процесса на фоне хронической алкогольной интоксикации, отек головного мозга, пневмоторакс, профузное кровотечение.

При аутопсии выявлены особенности морфоло-

гических проявлений туберкулеза у всех умерших. Так, в основной группе они характеризовались наличием однотипных по своему строению, преимущественно гнойно-некротических очагов сливного характера без эпителиоидно-клеточной реакции с перифокальным экссудативным воспалением по периферии. Гигантские клетки Лангханса отсутствовали, среди клеток преобладали нейтрофилы, которые, по-видимому, и играли роль прижизненных «переносчиков микобактерий туберкулеза по организму», не уничтожая их внутри себя [14, 15]. В лимфатических узлах определяли тотальный и субтотальный некроз с массивным гнойно-казеозным детритом. В отдельных сохранившихся участках лимфоузлов отмечено резкое лимфоидное истощение ткани. Вместе с тем во всех наблюдениях при микробиологическом исследовании определяли скопление микобактерий туберкулеза в тканях. Таким образом, учитывая, что 90% пациентов поступили в стационар в терминальной стадии болезни, когда туберкулезная гранулематозная реакция как способ специфической противотуберкулезной защиты уже не развивается, эволюцию процесса можно охарактеризовать как острую генерализованную лимфогематогенную и гематогенную диссеминацию с поражением одновременно многих органов.

В группе сравнения аутопсия при диссеминированном туберкулезе показала несколько иные изменения: в биоптатах хотя и определялось преобладание экссудативной тканевой реакции, характерной для прогрессирующего туберкулезного воспаления, а легочная ткань пропитывалась серозно-фибринозным экссудатом, вместе с тем можно было видеть диссеминацию ацинозных и нодозных очагов по всем легочным полям. Туберкулезные гранулемы с выраженной зоной некроза были окружены слоем из немногочисленных эпителиоидных и единичных гигантских клеток, что характеризовало хотя и слабовыраженную, но между тем ответную защитную реакцию организма. У всех пациентов группы сравнения дис-

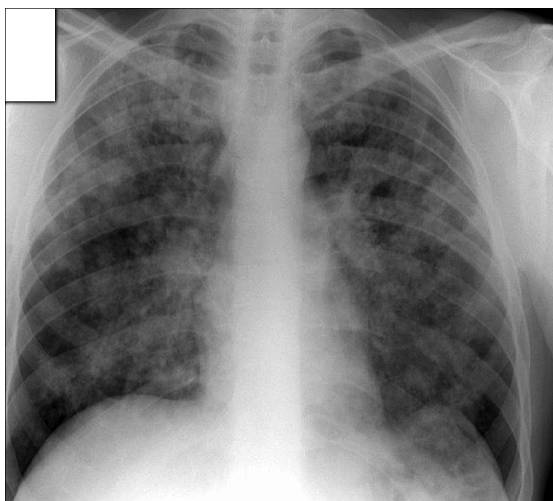


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного Т., 40 лет.

семинация распространялась только на легкие, другие же органы в процесс не были вовлечены, в то время как при коинфекции были поражены не только легкие, но и другие органы. При казеозной пневмонии определялись множественные очаги казеозного некроза, сливающиеся между собой и образующие туберкулезные инфильтраты с участками расплавления казеоза и формирования полостей распада. Фиброзно-кавернозный туберкулез в фазе прогрессирования характеризовался наличием хронической каверны с перикавитарной специфической инфильтрацией легочной ткани, рассеянными очагами бронхогенной диссеминации по паренхиме легких с наличием распада. Указанные данные отражены в табл. 3.

Приводим клиническое наблюдение умершего пациента с коинфекцией.

Больной Т., 40 лет, находился на лечении в областном противотуберкулезном диспансере г. Иваново. Поступил из городской больницы Иваново в апреле 2013 г. с жалобами на фебрильную температуру тела, сухой кашель, одышку, слабость, похудание, головные боли.

Из анамнеза известно, что наблюдаемый парентерально употреблял героин в течение 5 лет. ВИЧ-инфекция выявлена в 2003 г. Имел сопутствующее заболевание: хронический вирусный гепатит С. От назначения ВААРТ отказывался.

При поступлении состояние средней тяжести. Больной резко истощен. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Температура тела 37,2°C. В легких дыхание жесткое, в средних отделах прослушивались сухие хрипы. ЧД – 18 в мин. Тоны сердца приглушенные. ЧСС – 78 в мин. АД – 120/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена на 2 см, болезненная при пальпации, плотная. Отеков нет.

Клинический анализ крови: Нб 82 г/л; эр.  $3,3 \cdot 10^{12}/л$ ; цв. пок. 0,74; л.  $10,8 \cdot 10^9/л$ ; п. 3%, с. 87%; э. 2%; лимф. 8%; СОЭ 34 мм/ч, гипохромия – +++.

Биохимический анализ крови: общий белок 82 г/л, мочевины 3,38 ммоль/л, креатинин 90 ммоль/л, АСТ 58 Е/л, АЛТ 79 Е/л, глюкоза 5,8 ммоль/л, билирубин общий 13,6 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: относительная плотность 1012, белок 0,099 г/л, сахар отр., плоский эпителий 5–7 в п/з, л. 15–20 в п/з, эр. 1–2 в п/з.

Иммунный статус: CD4<sup>+</sup>-лимфоциты – 24 клетки в 1 мкл, CD8<sup>+</sup>-лимфоциты – 150 клеток в 1 мкл, CD4/CD8 – 0,16.

Пробы манту с 2ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом – отрицательные.

При микробиологическом исследовании мокроты обнаружены микобактерии туберкулеза в большом количестве с сохранением лекарственной чувствительности.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, диффузные изменения в печени, поджелудочной железе, увеличение мезентериальных лимфатических узлов.

Рентгенологическое обследование органов грудной клетки: в S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> обоих легких на фоне усиленного, деформированного легочного рисунка видны многочисленные полиморфные очаги. Справа в S<sub>4</sub>, S<sub>5</sub>, S<sub>6</sub> и слева в S<sub>3</sub>, S<sub>6</sub> на фоне усиленного легочного рисунка определяются многочисленные мелкие очаги. Полости распада не определяются. Корни легких расширены за счет увеличенных лимфатических узлов (рис. 1).

Через 3 нед лечения у больного появились жалобы на головную боль, слабость, повышение температуры тела до 39 °С. Несмотря на проводимое

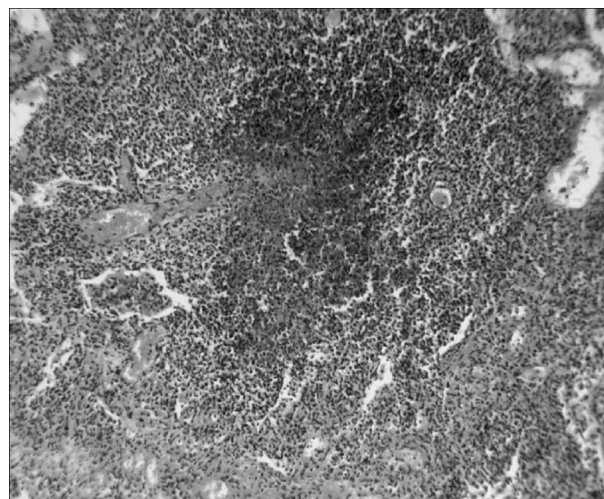


Рис. 2. Туберкулезный инфильтрат с очагом некроза в легких. Окраска гематоксилином и эозином. × 120.



Рис. 3. Тотальный казеозный некроз лимфатического узла без перифокальной продуктивной реакции на фоне лимфоидного истощения.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 48$ .

противотуберкулезное лечение, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Нарастала интоксикация, появилась неврологическая симптоматика (ригидность затылочных мышц, положительный симптом Брудзинского – верхний), в связи с чем выполнена эндлюмбальная пункция. В ликворе определялся: плеоцитоз 780 клеток (нейтрофилы 65%, лимфоциты 35%), реакции Панди ++++ и Нонне-Апельта +++, белок 6,6 г/л, хлориды 94 моль/л, глюкоза 2,6 ммоль/л. При бактериологическом обследовании роста культуры микобактерий туберкулеза на питательной среде не было.

Лечение проводилось согласно I режиму химиотерапии: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол.

При нарастающей дыхательной недостаточно-

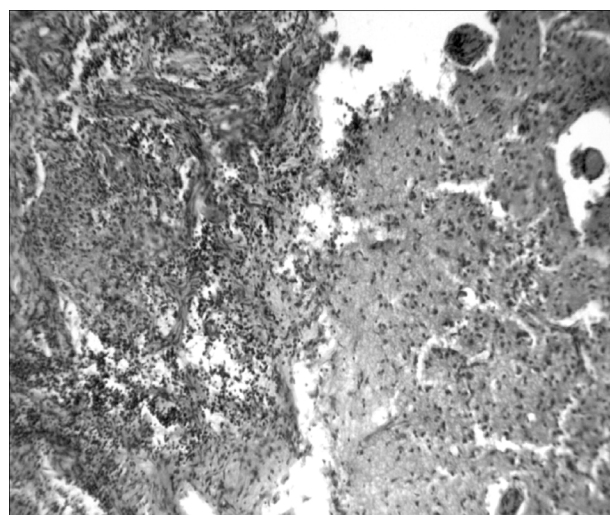


Рис. 4. Гнойный менингоэнцефалит.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 120$ .

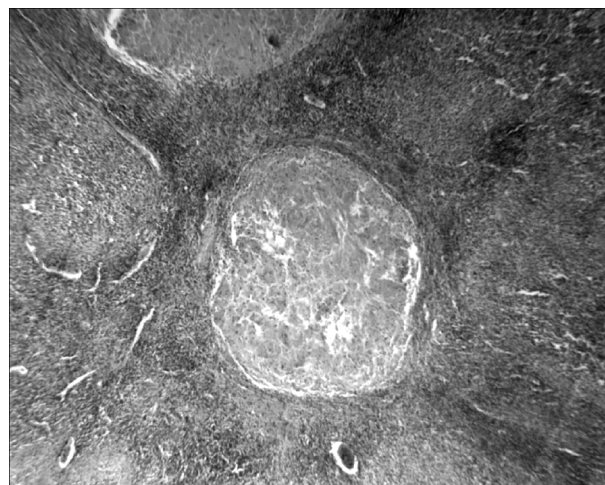


Рис. 5. Очаги казеозного некроза в красной пульпе селезенки при отсутствии продуктивной реакции по периферии.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 48$ .

сти и прогрессирующих явлениях туберкулезной интоксикации наступила смерть больного. Длительность пребывания в стационаре составила около 3 мес.

Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, IVB стадия. Генерализованный туберкулез с поражением ЦНС, легких, внутригрудных и мезентериальных лимфатических узлов, печени, почек, селезенки. МБТ+. Хронический вирусный гепатит С. Героиновая наркомания. Кахексия. Железодефицитная анемия, средней тяжести.

При патолого-анатомическом исследовании выявлен генерализованный туберкулез: казеозная пневмония верхних долей обоих легких с множественными полостями распада, гематогенная диссеминация некротических бугорков в парен-

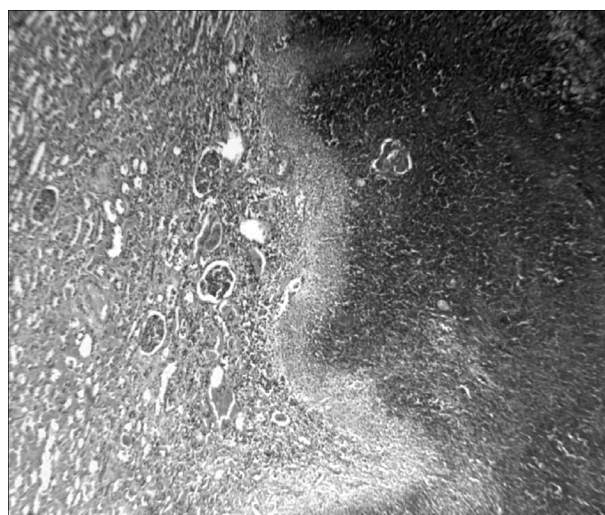


Рис. 6. Некротизирующий экссудат в почке.

Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 48$ .

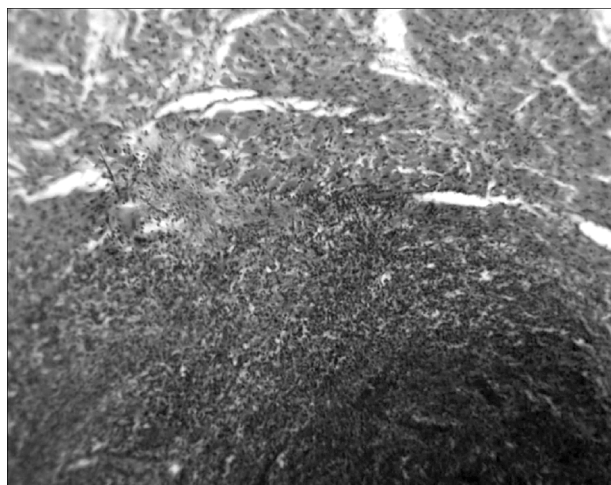


Рис. 7. Очаги некротизирующегося лейкоцитарного экссудата в миокарде.

Окраска гематоксилином и эозином. × 12.

химе обоих легких (рис. 2); туберкулезный плеврит; казеозное поражение бифуркационных, паратрахеальных, парааортальных, подмышечных лимфоузлов с распадом (рис. 3), а также гепатодуоденальной связки, диафрагмальной брюшины; туберкулезный менингоэнцефалит (рис. 4); милиарный туберкулез поджелудочной железы, коры надпочечников, селезенки (рис. 5); почек (рис. 6); туберкулезный некротический миокардит (рис. 7).

При морфологическом обследовании умершего ни в одном биоптате не было видно сформировавшейся туберкулезной гранулемы с продуктивным воспалением, в то же время присутствовали некробиоз, лейкоцитарная инфильтрация, выраженное экссудативное воспаление, лимфоидное истощение.

Из приведенного клинического наблюдения следует, что у пациента был генерализованный туберкулез с поражением практически всех жизненно важных органов. В процесс оказались вовлечены такие органы, как сердце, поджелудочная железа, надпочечник, которые даже при генерализованном туберкулезе сравнительно редко вовлекаются в процесс.

## Выводы

1. У всех пациентов основной группы туберкулез органов дыхания был выявлен при самостоятельном обращении к врачу с жалобами. Отмечено острое начало заболевания, которое характеризовалось изнуряющей лихорадкой, прогрессирующей потерей массы тела и у 98% наличием резко выраженных бронхолегочных симптомов. У пациентов группы сравнения преобладало постепенное развитие заболевания. От начала появления первых клинических признаков до обращения к врачу с жалобами проходило от 3 до 6 мес.

2. В основной группе у всех больных туберку-

лезом туберкулиновые реакции на внутрикожные пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскин-тестом оказались отрицательными. У этих же пациентов отмечено значительное снижение CD4<sup>+</sup>-лимфоциты. В группе сравнения, напротив, несмотря на тяжесть состояния, у большинства наблюдаемых иммунная система оставалась сохранной. Это подтверждалось тем, что туберкулиновые реакции были отрицательными только у 3 (10,8%) больных, положительные у 15 (53,5%), а у 10 (35,7%) гиперергические. Аналогично и реакция на диаскин-тест была отрицательной у 8 (28,6%) из 28 больных, у 15 (53,6%) – положительной, у 5 (17,8%) – резко положительной.

3. Анализ частоты бактериовыделения показал, что в основной группе микобактерии туберкулеза из мокроты были выделены у 41 (89%) из 46 пациентов, это объяснялось массивным размножением, без видимого прижизненного обнаружения полостей распада. В группе сравнения бактериовыделение отмечалось у всех пациентов, что соответствовало наличию у них множественных полостей распада, выявленных при лучевом обследовании.

4. При прижизненном обследовании больных основной группы у всех был диагностирован генерализованный туберкулез с поражением многих жизненно важных органов, в то время как в группе сравнения туберкулез локализовался только в легких и был представлен разнообразными формами: диссеминированный у 15 (53%) пациентов, фиброзно-кавернозный туберкулез у 5 (17%), казеозная пневмония у 8 (25%) наблюдаемых.

5. Посмертное обследование больных с коинфекцией показало преобладание острой генерализованной лимфогематогенной и гематогенной диссеминации с одновременным поражением нескольких органов: мозговых оболочек, легких, печени, селезенки, надпочечников, поджелудочной железы, сердца, мезентериальных лимфатических узлов. Специфический процесс был представлен преимущественно очаговым или тотальным казеозным некрозом. У умерших группы сравнения развивалось изолированное поражение легких с формированием туберкулезной гранулемы с выраженным казеозным некрозом и наличием немногочисленных эпителиодных и гигантских клеток без вовлечения в процесс других органов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: Методические материалы цикла тематического усовершенствования врачей. М., 2012: 59–68.
2. Зиминова В.Н., Кошечкин В.А., Кравченко А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Васильева И.А., Таран Д.В. Проект по сбору и изучению лучших примеров организации лечения и клинического ве-

- дения больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; (специальный выпуск): 3–6.
4. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких* 2010; (3): 3–9.
  5. Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Корнилова З.Х. *ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции*. М.: Р. Валент; 2012.
  6. Kato-Maeda M., Small P.M. *HIV and tuberculosis*. In: *Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections* / Ed. D. Schlossberg. 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
  7. Барлетт Дж., Редфилд Р., ФАМ П., Мазус А.И. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. Российское издание. М.: ГРАНАТ; 2013.
  8. ВОЗ. Туберкулез. *Информационный бюллетень*. 2014; № 104.
  9. *Конъюнктурный обзор ОБУЗ ОПТД им. М.Б. Стоюнина г. Иваново за 2011–2013 гг.*
  10. Батыров Ф.А., Климов Г.В., Приказчикова А.В. Патогенез ВИЧ-инфекции и особенности рентгеносемиотики туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией. В кн.: *Научные труды к 100-летию туберкулезной больницы № 6*. М.; 2005: 227–9.
  11. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления клинических проявлений и лечения у ВИЧ-инфицированных. *Проблемы туберкулеза*. 2005; (10): 20–8.
  12. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Батыров Ф.А., Попова А.А., Климов Г.В. и др. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. *Тер. арх.* 2011; 83 (11): 25–31.
  13. Бабаева И.Ю., Демикова О.В., Кравченко А.В. *Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией*. М.: ООО «НЬЮ ТЕРРА»; 2010: 26–7.
  14. Зюзя Ю.Р., Пархоменко Ю.Г., Зими́на В.Н., Флигиль Д.М. Сочетанные ВИЧ-ассоциированные инфекции легких – особенности морфологической верификации и дифференциальной диагностики. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012; 1 (1): 21–5.
  15. Зими́на В.Н., Зюзя Ю.Р., Батыров Ф.А., Тощевиков М.В., Мальцев Р.В. Информативность морфологического исследования биопсийного материала для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. В кн.: *Материалы конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»*. СПб.; 2011: 400–1.
  16. Орлова С.Н., Довгальук Т.И., Логинова М.А. Особенности клинического течения ВИЧ в сочетании с хроническим гепатитом С в зависимости от приверженности к проведению специфической терапии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2013; 18 (2): 46–9.
- examples of the organization of treatment and clinical management of patients with tuberculosis, including multidrug-resistant pathogen and combined with HIV infection. *Tuberkulez i lechenie legkikh*. 2014; (spetsial'nyy vypusk): 3–6. (in Russian)
4. Kornilova Z.H., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberculosis combined with HIV infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; (3): 3–9. (in Russian)
  5. Filippova T.P., Noviydkaya O.N., Bykov Yu.N., Kornilova Z.Kh. *HIV-associated Tuberculosis of the Central Nervous System in the Region with a High Incidence of Tuberculosis and HIV Infection. [ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции]*. Moscow: R. Valent; 2012. (in Russian)
  6. Kato-Maeda M., Small P.M. HIV and tuberculosis. In: *Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections* / Ed. D. Schlossberg. 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
  7. Bartlett Dzh., Redfield R., FAM P., Mazus A.I. *Clinical aspects of HIV infection*. Russian edition. Moscow: GRANAT; 2013. (in Russian)
  8. WHO. Tuberculosis. Newsletter. 2014; № 104. (in Russian)
  9. *Opportunistic Review ОБУЗ ОПТД after M.B. Stoyunin Ivanovo for 2011–2013*. (in Russian)
  10. Batyrov F.A., Klimov G.V., Prikazchikova A.V. The pathogenesis of HIV infection and peculiarities of roentgenosemiotic of pulmonary tuberculosis of patients with HIV infection. In: *Scientific Works for the 100th Anniversary of Tuberculosis Hospital № 6. [Nauchnye trudy k 100-letiyu tuberkuleznoy bol'nitsy № 6]*. Moscow, 2005: 227–9. (in Russian)
  11. Erokhin V.V., Kornilova Z.Kh., Alekseeva L.P. Peculiarities of detection of clinical manifestations and treatment of HIV-infected. *Probl. tub.* 2005; (10): 20–8. (in Russian)
  12. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Zyuzya Yu.R., Batyrov F.A., Popova A.A., Klimov G.V. et al. Analysis of deaths of patients with newly diagnosed tuberculosis combined with HIV infection. *Ter. arkh.* 2011; 83 (11): 25–31. (in Russian)
  13. Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. *Disseminated Tuberculosis of the Lungs of Patients with HIV Infection. [Disseminirovanny tuberkulez legkikh u bolnykh VICH-infektsiy]*. Moscow: NEW TERRA Ltd; 2010: 26–7. (in Russian)
  14. Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Fligil' D.M. Combined HIV-associated lung infection – peculiarities of morphological verification and differential diagnosis. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2012; 1 (1): 21–5. (in Russian)
  15. Zimina V.N., Zyuzya Yu.R., Batyrov F.A., Toshchevnikov M.V., Mal'tsev R.V. Informational comprehension of morphological study of biopsy material for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. In: *Proceedings of the Conference "Improving TB Care". [Materialy konferentsii "Sovershenstvovanie meditsinskoy pomoshchi bol'nyim tuberkulezom]*. St. Petersburg; 2011; 400–1. (in Russian)
  16. Orlova S.N., Dovgalyuk T.I., Loginova M.A. The clinical course of HIV in combination with chronic hepatitis C, depending on the adherence to specific therapy. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2013; 18 (2): 46–9. (in Russian)

## REFERENCES

1. *Diagnosis and Treatment of Tuberculosis with Multidrug-resistant Pathogen: Methodological Materials of Doctors' Thematic Improvement Cycle. [Diagnostika i lechenie tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya: Metodicheskie materialy tsikla tematicheskogo usovershenstvovaniya vrachey]*. Moscow; 2012: 59–68. (in Russian)
2. Zimin V.N., Koshechkin V.A., Kravchenko A.V. *Tuberculosis and HIV Infection in Adults: Guide. [Tuberkulez i VICH-infektsiya u vzroslykh: Rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
3. Vasil'eva I.A., Taran D.V. Project to collect and study the best

Поступила 23.12.2015  
Принята к печати 15.11.2016

## Сведения об авторах:

**Чеботарева Татьяна Викторовна**, доктор мед. наук, проф. каф. фтизиопульмонологии ИВГМА Минздрава России; **Орлова Светлана Николаевна**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии, военной эпидемиологии и дерматовенерологии ИВГМА Минздрава России. e-mail: orloff3.dok@mail.ru; **Облогина Лариса Ивановна**, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО ИВГМА Минздрава России.

© НАУМЕНКО В.В., СОЛОГУБ Т.В., 2016

УДК 616.9-022.6-36.12-082-039.57:614.2

Науменко В.В., Сологуб Т.В.

## ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ОТДЕЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА БАЗЕ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ В ГУСТОНАСЕЛЕННОМ РАЙОНЕ КРУПНОГО МЕГАПОЛИСА

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

*В статье представлены данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией в г. Санкт-Петербурге, а также данные о заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Центральном районе г. Санкт-Петербурга за 5-летний период. Дана характеристика по возрастному и половому признаку ВИЧ-инфицированных пациентов. Проведен анализ деятельности специализированного отделения помощи больным ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) Центрального района г. Санкт-Петербурга.*

**Ключевые слова:** заболеваемость ВИЧ-инфекцией; эпидемия ВИЧ-инфекции; ВИЧ; СПИД; туберкулез; пути передачи ВИЧ-инфекции.

**Для цитирования:** Науменко В.В., Сологуб Т.В. Опыт организации отделения хронических вирусных инфекций на базе амбулаторно-поликлинического учреждения в густонаселенном районе крупного мегаполиса. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21 (6): 322-328. DOI: 10.17816/EID40935

*Naumenko V.V., Sologub T.V.*

THE EXPERIENCE OF THE ORGANIZATION OF THE DEPARTMENT OF CHRONIC VIRAL INFECTIONS ON THE BASIS OF OUTPATIENT CLINICS IN A DENSELY POPULATED AREA OF THE LARGE MEGALOPOLIS

*Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation*

*The article presents data on the incidence of HIV infection both in the city of St. Petersburg and the Central district of the city of St. Petersburg for the 5-years period. There is given the description of the age and gender of HIV-infected patients. There was performed the analysis of the activity of special unit for care to patients with HIV-infection and chronic viral hepatitis of the Central district of the city of St. Petersburg.*

**Key words:** HIV infection; HIV infection; HIV; AIDS; tuberculosis; ways of HIV transmission.

**For citation:** Naumenko V.V., Sologub T.V. The experience of the organization of the department of chronic viral infections on the basis of outpatient clinics in a densely populated area of the large megalopolis. *Epidemiology and infectious diseases (Russian journal).* 2016; 21(6): 322-328. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40935

**For correspondence:** *Vitaliy V. Naumenko*, researcher of the Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation, infectious disease physician of the Department of chronic viral infection of the Central District of the city of St. Petersburg, Chief supernumerary Specialist in Infectious Diseases of the Health Care Department of the Central district of St. Petersburg. E-mail: [nvv-86@mail.ru](mailto:nvv-86@mail.ru). Tamara V. Sologub, MD, PhD, DSci., professor, Deputy Director for the scientific and clinical work of the Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation. E-mail: [sologub@influenza.spb.ru](mailto:sologub@influenza.spb.ru).

**Information about authors:**

*Butenko A.M.*, [orcid.org/0000-0001-06152-5685](https://orcid.org/0000-0001-06152-5685), Scopus id: 7006032903

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

Received 19.10.2016

Accepted 15.11.2016

ВИЧ-инфекция – одна из острых медико-социальных проблем современного общества. В настоящее время максимальную скорость распространения инфекции наблюдают в странах бывшего Советского Союза, особенно в Эстонии, Латвии, России и Украине, а также в Южной и Юго-Восточной Азии [1–3].

Россия – одна из очень немногих стран мира,

в которых в течение последних лет число новых случаев заражения ВИЧ стабильно увеличивается. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, общее число россиян, инфицированных ВИЧ и зарегистрированных в РФ на 31 декабря 2015 г., достигло 1 006 388 человек. Из них, по данным формы мониторинга Роспотребнадзора “Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ”, умерли по разным причинам 212 579 ВИЧ-инфицированных, в том числе 27 564 в 2015 г. (на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г.). К наиболее пораженным субъектам РФ (по предварительным данным) от-

**Для корреспонденции:** *Науменко Виталий Владимирович*, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, врач-инфекционист отд-ния хронических вирусных инфекций Центрального района г. Санкт-Петербурга, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням отд. здравоохранения Центрального района г. Санкт-Петербурга, e-mail: [nvv-86@mail.ru](mailto:nvv-86@mail.ru)

носят: Свердловскую (зарегистрировано 1528,7 живущих с ВИЧ на 100 тыс. населения), Иркутскую (1524,9), Кемеровскую (1469,6), Самарскую (1377,9), Оренбургскую (1135,7) и Ленинградскую (1118,1) области, Ханты-Мансийский автономный округ (1110,6), Тюменскую (1107,0) и Челябинскую (964,6) области, г. Санкт-Петербург (942) [5].

В г. Санкт-Петербурге с начала официальной регистрации ВИЧ-инфекции (1987 г.) по 2015 г. выявлены 51 834 случая ВИЧ-инфекции у жителей города. В 2015 г. на территории г. Санкт-Петербурга зарегистрировано 3 528 новых случаев ВИЧ-инфекции (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения – 42,5) (рис. 1). Самый высокий показатель в 2015 г. – 64,0 на 100 тыс. населения оказался в Центральном районе (рис. 2), второе ранговое место принадлежит Адмиралтейскому району (59,6 на 100 тыс. населения), третье – Красносельскому району (55,0 на 100 тыс. населения) [6].

В 2014 г. лидирующее место занимали Колпинский (66,4), Невский (59,2) и Центральный районы (58,6 на 100 тыс. населения).

Следует отметить, что на протяжении последних 15 лет г. Санкт-Петербург входит в 10 наиболее пораженных ВИЧ территорий РФ, однако произошло постепенное его перемещение с 5-го места в первой «десятке» в 2010 г. до 10-го места в 2015 г. В условиях мегаполиса, каким является Санкт-Петербург, сложно решать вопросы диспансеризации больных с ВИЧ-инфекцией и сочетанными заболеваниями в силу кадровых, территориальных и других причин. Именно поэтому важным этапом развития службы хронических вирусных инфекций стала организация в структуре кабинетов ин-

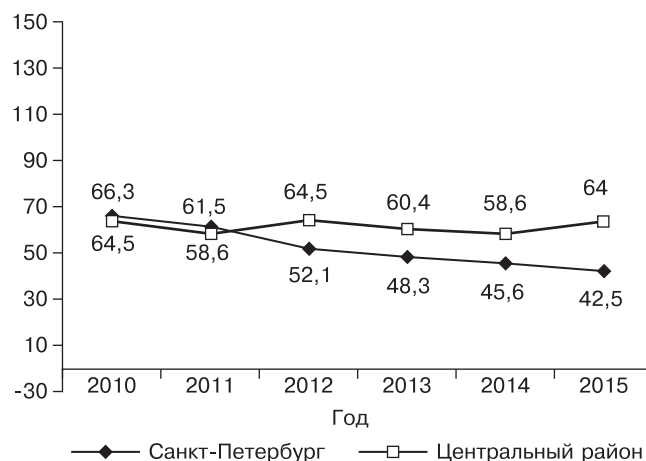


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в г. Санкт-Петербурге и Центральном районе города (на 100 тыс. населения) в 2010–2015 гг.

фекционных заболеваний поликлиник отделений (кабинетов) хронических вирусных инфекций: ВИЧ/СПИДа и хронических вирусных гепатитов (ХВГ).

Обращает на себя внимание высокая заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Центральном районе г. Санкт-Петербурга. Территория этого района составляет 17,12 км<sup>2</sup> (1,2% общегородской площади), население – около 220 тыс. человек. По плотности населения Центральный район занимает первое место в городе [7].

Цель исследования – оценить эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в 2010–2015 гг. в одном из районов г. Санкт-Петербурга и проанализировать деятельность районного специализированного отделения по оказанию помощи больным с ВИЧ-инфекцией и ХВГ в 2015 г.

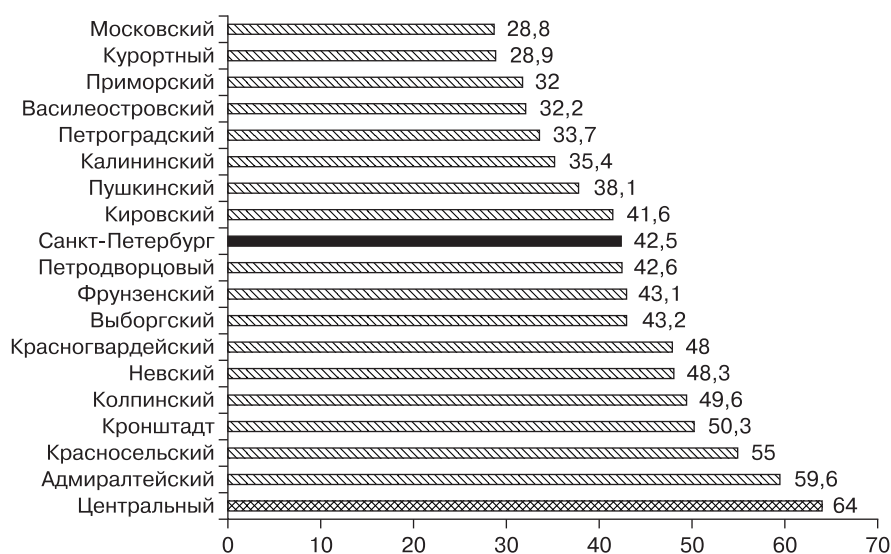


Рис. 2. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в административных районах г. Санкт-Петербурга в 2015 г. (на 100 тыс. населения)



Таблица 1

Количество впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Центральном районе г. Санкт-Петербурга в 2011–2015 гг. (в абсолютных числах)

Показатель	2011 г.			2012 г.			2013 г.			2014 г.			2015 г.		
	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж
СПб	129	79	50	142	80	62	133	91	42	126	74	52	141	84	57
Иногородные	3	3	–	2	–	2	5	5	–				2	1	1
Иностранцы	2	2	–	1	1	–	4	3	1	3	2	1	3	2	1
Азербайджан							3	3	–	2	1	1			
Армения				2	1	1	1	1	–	1	1	–			
Боливия															
Беларусь	1	1	–	1	1	–	1	–	1	1	–	1			
Казахстан	1	1	–							1	–	1			
Камерун	1	1	–												
Киргизия	2	1	1				3	1	2	1	1	–			
Куба							1	1	–						
Республика Молдова	1	1	–	3	1	2	9	6	3	7	3	4	4	2	2
Республика Гана				1	1	–									
Таджикистан	3	2	1	2	2	–	4	3	1	6	6	–	3	3	–
Узбекистан	28	21	7	33	25	8	27	18	9	28	22	6	19	13	6
Украина	7	5	2	4	3	1	5	4	1	23	20	3	5	5	–
Эстония															

Примечание. М – мужчины; Ж – женщины.

## Материалы и методы

Изучены заболеваемость ВИЧ-инфекцией в районе и «ранговое» значение по уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией, определены показатели смертности, а также наличие в районе служб, способных оказывать помощь больным ВИЧ-инфекцией и ХВГ, – наркологической, фтизиатрической и социальных отделов.

## Результаты

В Центральном районе г. Санкт-Петербурга с начала официальной регистрации ВИЧ-инфекции (1987 г.) по 2015 г. выявлены 2883 случая ВИЧ-инфекции у жителей района (включая все случаи, выявленные на территории района, иногородних лиц, иностранных граждан и лиц БОМЖ) [8]. В 2015 г. на территории Центрального района г. Санкт-Петербурга зарегистрировано 177 новых случаев ВИЧ-инфекции (табл. 1), что на 22 (12,4%) случая меньше, чем в 2014 г. (199 человек).

В прошедшем году в ЛПУ Центрального района обследованы 21 343 лиц на ВИЧ-инфекцию. Показатель на 1000 обследованных 8,3. Охват обследованием населения составил 9,4% (в 2014 г. – 9,1%) [9].

Самую высокую выявляемость в 2015 г. в Центральном районе наблюдали у следующих лиц (на 1000 обследованных):

– обследованные по клиническим показаниям – 2,9;

– прочие – 1,4;  
 – больные инфекциями, передаваемые половым путем, – 0,6;  
 – находящиеся в местах лишения свободы – 0,46;  
 – потребители инъекционных наркотиков – 0,32;  
 – беременные – 0,28;  
 – мужчины, практикующие секс с мужчинами, – 0,14;  
 – обследованные при проведении эпидемиологических исследований – 0,14.

Число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции на территории Центрального района у внутренних и внешних мигрантов снизилось в 2,02 раза — с 73 человек в 2014 г. до 36 человек в 2015 г. (рис. 3) [8].

В возрастной структуре выявляемых ВИЧ-инфицированных пациентов лидирующее положение по-прежнему занимает группа 30–39 лет (в среднем 46,3% выявленных ВИЧ-инфицированных в период 2010–2015 гг.), на долю которой приходится 43% всех больных, выявленных в 2015 г. (табл. 2). Это является следствием естественного «старения» ранее выявленных пациентов (пик эпидемии отмечен в 2000–2001 гг.) и перехода от эпидемии в закрытых группах риска (наркопотребители, работницы коммерческого секса и др.) с преобладанием передачи вируса через парентеральное

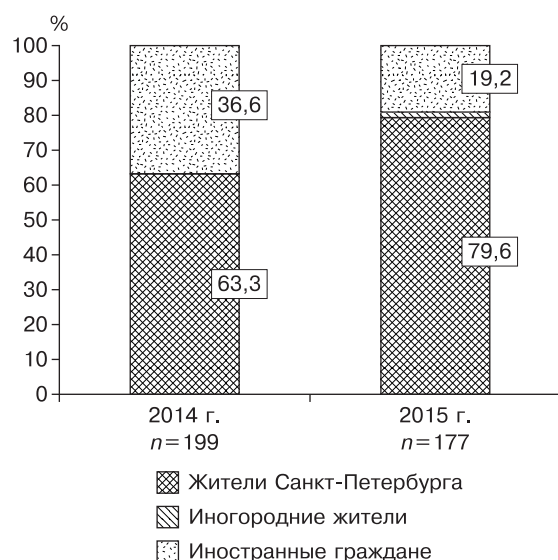


Рис. 3. Распределение больных ВИЧ-инфекцией по территориальной принадлежности в Центральном районе г. Санкт-Петербурга, в %.

потребление наркотиков в общую популяцию через половой путь инфицирования [6, 8]. Второе ранговое место принадлежит возрастной группе 18–29 лет (28% всех больных), показатель заболеваемости которой увеличился на 3% по сравнению с 2014 г. В остальных возрастных группах показатели заболеваемости существенно не изменились. Продолжает сохраняться тенденция к увеличению числа выявленных больных в молодом возрасте (18–29 лет): в 2010 г. 17%, в 2015 г. 28%.

Рассматривая распределение ВИЧ-инфицированных жителей Центрального района г. Санкт-Петербурга по половому признаку, необходимо отметить, что среди всех случаев ВИЧ-инфекции, учтенных с 1987 г., преобладают мужчины. Однако прослеживается тенденция к увеличению числа женщин, вовлекаемых в эпидемический процесс. Всего за весь период наблюдения (с 1987 г.) на территории Центрального района выявлено ВИЧ-инфицированных:

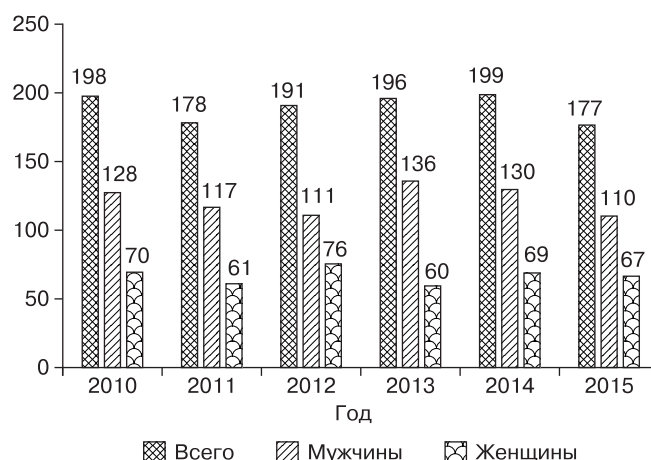


Рис. 4. Число выявленных ВИЧ-инфицированных в Центральном районе г. Санкт-Петербурга в 2010–2015 гг.

мужчин 1837 (63,7% всех выявленных), женщин 1046 (36,2%).

В 2015 г. удельный вес женщин среди всех выявленных новых случаев ВИЧ-инфекции у жителей Центрального района достиг значения 37,8% (67 человек), в 2010 г. – 35,3% (70 человек) (рис. 4) [8].

Вовлечение населения района в эпидемию в настоящее время неоднородно: мужчины заражены в 2 раза чаще женщин, минимально инфицированы вирусом дети, подростки и лица пожилого возраста (старше 70 лет). Наиболее поражены вирусом жители трудоспособного и репродуктивного возраста – 30–39 лет (в среднем 46,3% выявленных ВИЧ-инфицированных за период 2010–2015 г.).

В 2010 г. путем парентерального потребления наркотиков инфицировались 62,2% опрошенных пациентов, половым путем – 35,7%. К 2015 г. произошли кардинальные изменения в структуре причин заражения ВИЧ-инфекцией. Среди установленных путей передачи в 2015 г. наибольший удельный вес пришелся на половой путь – 58,6%, в то время как доля пути через инъекционное вве-

Таблица 2

**Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в различных возрастных группах населения Центрального района г. Санкт-Петербурга в 2011–2015 гг.**

Возраст, годы	2011 г.			2012 г.			2013 г.			2014 г.			2015 г.		
	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж	всего	М	Ж
От 18	1	–	1	2	–	2	1	1	–	0	–	–	4	3	1
20–29	38	23	15	39	15	24	39	23	16	49	32	17	45	31	14
30–39	79	55	24	88	57	31	91	66	25	92	56	36	77	49	28
40–49	33	21	12	41	29	12	43	31	12	46	35	11	39	21	18
50–59	18	12	6	18	12	6	18	12	6	11	7	4	11	5	6
Старше 60	9	5	4	3	2	1	4	3	1	1	–	1	1	1	–

Примечание. М – мужчины; Ж – женщины.

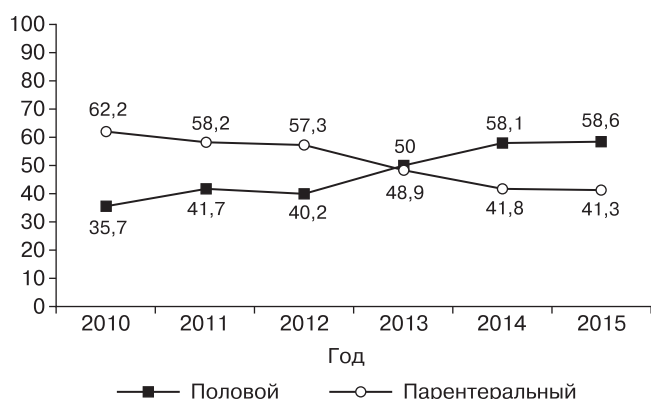


Рис 5. Структура установленных путей передачи ВИЧ-инфекции в Центральном районе г. Санкт-Петербурга в 2010–2015 гг., в %.

дение психотропных препаратов составила 41,3% (рис. 5) [8].

В Центральном районе г. Санкт-Петербурга на 01.01.16 антиретровирусную терапию получали 500 человек (в 2014 г. 468 человек). На диспансерном учете в 2015 г. состояли 2011 ВИЧ-инфицированных пациентов. В течение 2015 г. прошли диспансерное обследование 75% общего числа состоявших на диспансерном учете во взрослых поликлиниках района [10].

В 2015 г. на территории Центрального района г. Санкт-Петербурга умерли 44 ВИЧ-инфицированных лиц, а в 2014 г. – 42 (из которых двое – внешние мигранты). Непосредственно от ВИЧ-инфекции умерли только 9 (20,4%) человек. От сопутствующих заболеваний скончались 35 (79,5%) человек (рис. 6). 34 человека умерли на стадии СПИДа. Основными причинами смерти стали ХВГ, туберкулез, заболевания сердечно-сосудистой системы, а также передозировки наркотическими средствами и интоксикации [6, 8, 9].

Лидирующей установленной причиной смерти у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, как и в предыдущие годы, стал туберкулез.



Рис 6. Число умерших на территории Центрального района ВИЧ-инфицированных лиц в 2010–2015 гг.

На основании постановления Правительства г. Санкт-Петербурга № 28 от 29.01.2013 г. «О программе «Профилактика заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) в Санкт-Петербурге на 2013–2015 годы» в целях совершенствования оказания медицинской, медико-психологической, профилактической и социальной помощи больным с ВИЧ-инфекцией и вторичными заболеваниями в 2014 г. организовано районное специализированное отделение по оказанию помощи больным с ВИЧ-инфекцией и ХВГ. Отделение организовано на базе одной из городских поликлиник. Координаторы работы отделения – Центр СПИДа и главный инфекционист Комитета по здравоохранению. Отделению в поликлинике были выделены кабинет для приема пациентов, смотровая/процедурная, а также помещение, оборудованное для хранения противовирусных препаратов и медицинской документации. Отделение оснащено необходимой мебелью и оргтехникой.

Основные задачи отделения следующие.

- Обеспечение универсального доступа населения района к услугам по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции.

- Обеспечение ВИЧ-инфицированных пациентов всеми необходимыми лабораторными исследованиями, в том числе иммунологическим и вирусологическим.

- Осуществление амбулаторного приема ВИЧ-инфицированных пациентов, оказание им консультативно-диагностической и лечебной помощи, госпитализация при необходимости в стационары города.

- Выявление ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в назначении высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), и представление их на врачебную комиссию по назначению антиретровирусной терапии в Центре СПИДа, а также в мониторинг кратности и полноты диспансерных осмотров лиц, получающих ВААРТ.

- Консультирование пациентов, в том числе по вопросам приверженности к диспансеризации и ВААРТ. Работа с родственниками пациентов с ВИЧ-инфекцией по вопросам, связанным с формированием приверженности к диспансеризации, лечению и профилактике вторичных инфекций.

- Ведение предусмотренной медицинской документации, осуществление анализа работы отделения, а также внесение сведений по ВИЧ-инфицированным пациентам в электронную базу данных.

- Взаимодействие со специалистами различного профиля (дерматологами, венерологами, наркологами, психиатрами, фтизиатрами, гинекологами) для решения вопросов, связанных с оказанием помощи ВИЧ-инфицированным пациентам.

- Взаимодействие с социальной службой района для оказания необходимой социальной помощи пациентам, в том числе ВИЧ-инфицированным беременным и матерям с детьми.

- Организационно-методическая работа по проблеме ВИЧ/СПИДа с медицинским персоналом ЛПУ района.

В настоящее время в штат отделения входят два врача-инфекциониста, медицинская сестра, процедурная сестра. Медицинская документация отделения представлена в виде утвержденных Минздравом РФ амбулаторно-поликлинических карт. Кроме того, информацию о пациентах фиксируют в специально разработанной индивидуальной карте наблюдения пациента, в которой содержится подробная информация о проводимом лабораторном обследовании и назначенном лечении в динамике. Всю медицинскую документацию хранят в недоступном для других лиц месте, что обеспечивает сохранение конфиденциальности сведений о пациентах. Информация о местонахождении, режиме работы и клинико-диагностических возможностях отделения помимо работников Центра СПИДа предоставлена всем медицинским работникам шести поликлиник района. Разработаны информационные листы для больных с ВИЧ-инфекцией, в которых содержится различная необходимая информация (часы работы, контактные телефоны отделения). При создании отделения был организован забор крови для иммунологического и вирусологического исследований (СД4, СД8, СД4/СД8, уровень вирусной нагрузки) с последующей транспортировкой образцов в лабораторию Центра СПИДа [4].

К настоящему времени на учет взяты 35 ВИЧ-инфицированных пациентов, изъявивших желание получать ВААРТ по месту жительства и ранее посещающих Центр СПИДа. По опросам пациентов, посещающих Центр СПИДа, желание наблюдаться в районном специализированном отделении в разы больше, поэтому со временем число вставших на учет диспансерных больных увеличится в несколько раз.

С начала 2015 г. в районном специализированном отделении активно наблюдали 1995 пациентов с ХВГ, из них направлены на комиссию в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» 443 человека (20 человек получили противовирусную терапию по поводу ХВГ в 2015 г.). В настоящее время противовирусную терапию по поводу ХВГ получают 74 пациента [9].

Районный Центр специализированного отделения по оказанию помощи больным с ВИЧ-инфекцией и ХВГ тесно взаимодействует со следующими районными службами, способными оказывать помощь ВИЧ-инфицированным и больным ХВГ:

- отдел здравоохранения Администрации Центрального района;

- Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями;

- взрослые и детские поликлиники района, а также женские консультации;

- отделение помощи женщинам, оказавшимся в трудной жизненной ситуации;

- противотуберкулезный диспансер;

- наркологический диспансер;

- некоммерческие партнерства.

Таким образом, преимущества специализированного отделения по оказанию помощи больным с ВИЧ-инфекцией и ХВГ для пациента следующие.

- Возможность получать специализированную помощь в непосредственной близости от места проживания.

- Прохождение обследования (в том числе выполнение иммунограммы и исследование уровня вирусной нагрузки) в поликлинике, расположенной недалеко от дома, для решения вопроса о назначении ВААРТ; получение комплексной (медицинской, социальной, психологической) помощи в поликлинике по месту жительства.

- Повышение приверженности ВИЧ-инфицированных пациентов к своевременному обследованию и лечению (в том числе беременных, а также потребителей психоактивных веществ).

- Возможность дополнительной работы с пациентами, не посещавшими Центр СПИДа длительное время (через участковую службу, соцработника).

- Проведение своевременной и полноценной диспансеризации в рамках работы мультидисциплинарной команды [4].

## Выводы

1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Центральном районе г. Санкт-Петербурга остается напряженной, что обусловлено ростом кумулятивного числа ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, ростом заболеваемости и смертности больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез, активизацией выхода эпидемии из уязвимых групп населения в общую популяцию.

2. Отмечено снижение числа впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции на территории Центрального района среди внутренних и внешних мигрантов (основная доля впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции у внешних мигрантов приходится на выходцев из Узбекистана).

3. За период наблюдения 2010–2015 г. лидирующее положение по-прежнему занимает возрастная группа 30–39 лет (лица трудоспособного и репродуктивного возраста). Обращает на себя внимание

стабильное повышение заболеваемости в возрастной группе 18–29 лет.

4. Среди установленных путей передачи ВИЧ-инфекции в 2015 г. наибольший удельный вес приходится на половой путь.

5. Увеличился охват диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных с 48,8% в 2010 г. до 75% в 2015 г.

6. Основными причинами смерти ВИЧ-инфицированных стали ХВГ, туберкулез, заболевания сердечно-сосудистой системы, а также передозировки наркотических средств и интоксикации.

7. Децентрализация диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными в условиях крупного мегаполиса позволяет вести активную работу с данной категорией больных, улучшая приверженность пациентов к ВААРТ, а также позволяет накапливать сведения об этих пациентах, анализировать имеющуюся информацию, осуществлять динамическое наблюдение за пациентами, определять нуждающихся в специфической терапии.

8. Ежегодный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией и анализ эпидемии показали необходимость взаимодействия инфекционистов Центра СПИДа, поликлиник и специалистов по социальной работе для ранней диагностики заболеваний, диспансеризации, лечения и сопровождения больных с ВИЧ-инфекцией. Работу следует проводить в тесном взаимодействии с участковой службой и районными специалистами [4].

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по инфекционным болезням* / Военно-мед. акад.; Под ред. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. СПб.: Фолиант; 2003.
2. *Вирус иммунодефицита человека – медицина* / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр; 2010: 752.
3. Хоффман К., Рокштро Ю.К. *Лечение ВИЧ-инфекции*. 2009. М.: Р Валент; 2012.
4. Виноградова Т.В. О совершенствовании диспансеризации больных хроническими вирусными инфекциями: ВИЧ/

СПИДОМ и хроническими вирусными гепатитами в условиях поликлиник. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6 (1): 6–10.

5. *Статистика ВИЧ/СПИД в России* [Электронный ресурс]: <http://aids-centr.perm.ru/>. (Дата обращения: 09.03.2016).
6. *ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016 г.* [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень Санкт-Петербургский Центр СПИД. <http://www.hiv-spb.ru/> (Дата обращения: 09.03.2016).
7. *Официальный сайт Администрации Санкт-Петербурга* [Электронный ресурс]: Центральный район [http://gov.spb.ru/gov/terr/reg\\_center/](http://gov.spb.ru/gov/terr/reg_center/) (Дата обращения: 09.03.2016).
8. *Информационно-компьютерная система данных о ВИЧ-инфекции в регионах России*.
9. *Отчет по инфекционной заболеваемости за 2015 г. СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38» Центрального района*.
10. Отчетные формы «Сведения по ВИЧ-инфекции» СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 38» за 2015 год.

#### REFERENCES

1. *Guide to infectious diseases / Military-the honey*. Acad.; Under the editorship of Yu.V. Lobzina. 3rd Ed. Rev. and extra. St. Petersburg: Foliant; 2003. (in Russian)
2. *The human immunodeficiency virus – medicine* / Eds N.A. Belyakov, A.G. Rakhmanova. St. Petersburg: Baltic medical education center; 2010: 752. (in Russian)
3. Hoffman K., Rockstroh J.K. *The treatment of HIV infection*. 2009. Moscow: R, Valente; 2012. (in Russian)
4. Vinogradova T.V. On the improvement of the clinical examination of patients with chronic viral infections: HIV/AIDS and chronic viral hepatitis in the conditions of polyclinics. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011; 6 (1): 6–10. (in Russian)
5. *Statistics HIV/AIDS in Russia* [Electronic resource]: <http://aids-centr.perm.ru/>. (Reference date: 09.03.2016). (in Russian)
6. *HIV-infection in Saint Petersburg as of 01.01.2016* [Electronic resource]: newsletter of the St.-Petersburg AIDS Center <http://www.hiv-spb.ru/> (accessed: 09.03.2016). (in Russian)
7. *Official site of Administration of St. Petersburg* [Electronic resource]: Central district [http://gov.spb.ru/gov/terr/reg\\_center/](http://gov.spb.ru/gov/terr/reg_center/) (accessed: 09.03.2016). (in Russian)
8. *Computer information system data on HIV infection in the Russian regions*. (in Russian)
9. *Report of infectious diseases for 2015 SPb “City hospital № 38” of the Central district*. (in Russian)
10. *Reporting forms “Information on HIV SPb “City hospital № 38” for 2015*. (in Russian)

Поступила 19.10.2016

Принята к печати 15.11.2016

#### Сведения об авторах:

**Сологуб Тамара Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной и клинической работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: [sologub@influenza.spb.ru](mailto:sologub@influenza.spb.ru)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.373:578.245].03:616.831-002-022:578.833.26]-084

Казаковцев С.Л.<sup>1,2</sup>, Сологуб Т.В.<sup>1</sup>, Цветков В.В.<sup>1</sup>

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ГБУЗ РК «Республиканская инфекционная больница», 167000, г. Сыктывкар

*Применение противовирусного клещевого иммуноглобулина как основного лечебно-профилактического средства имеет недостаточно высокую эффективность. В качестве средства постэкспозиционной профилактики и лечения клещевого вирусного энцефалита перспективным представляется использование препарата тилорон.*

*Цель исследования – определить целесообразность использования препарата тилорон для экстренной профилактики клещевого вирусного энцефалита и оценить его эффективность в комплексной терапии больных лихорадочной и менингеальной формами этой инфекции.*

*Оценку эффективности постэкспозиционной профилактики клещевого вирусного энцефалита проводили в двух группах лиц (по 100 человек в каждой), пострадавших от присасывания вирусоформного клеща. Пациенты обеих групп обратились за медицинской помощью в первые 48 ч с момента присасывания клеща. Никто из пострадавших не был вакцинирован от данного заболевания и не имел серологических маркеров инфекции. Согласно имеющимся нормативным документам пациентам обеих групп проводили постэкспозиционную профилактику противовирусным клещевым иммуноглобулином в стандартной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно получали индуктор интерферона препарат тилорон. Для оценки терапевтической эффективности препарата тилорон проведен анализ клинико-лабораторной картины верифицированного клещевого вирусного энцефалита у 40 пациентов, проходивших лечение в Республиканской инфекционной больнице Сыктывкара в период с 2010 по 2015 г. Изучались динамика клинических симптомов, гематологические и биохимические показатели, данные ликвора, некоторые иммунологические показатели: CD4, CD8, CD4/CD8, Ig M и Ig G. Для сравнительной оценки эффективности терапии все обследованные были разделены на 4 группы в зависимости от клинического диагноза и проводимой этиотропной терапии.*

*Среди пациентов, получавших комбинированную постэкспозиционную профилактику с включением препарата тилорон, заболевание развивалось достоверно реже, без формирования очаговых форм. Применение тилорона в комплексной терапии уменьшало продолжительность основных клинических проявлений у больных с лихорадочной и менингеальной формами заболевания, способствовало более быстрой санации ликвора, восстановлению субпопуляций Т-лимфоцитов.*

*Индуктор интерферона тилорон – эффективное средство в комплексе лечебно-профилактических мероприятий клещевого вирусного энцефалита.*

**Ключевые слова:** клещевой вирусный энцефалит; постэкспозиционная профилактика; тилорон; лечение лихорадочных форм; лечение менингеальных форм.

**Для цитирования:** Казаковцев С.Л., Сологуб Т.В., Цветков В.В. Целесообразность использования индукторов интерферона в комплексной терапии в профилактике клещевого вирусного энцефалита. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21(6): 329-334. DOI: 10.17816/EID40937

Kazakovtsev S.L.<sup>1,2</sup>, Sologub T.V.<sup>1</sup>, Tsvetkov V.V.<sup>1</sup>

THE USE OF INTERFERON INDUCERS IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT FOR THE PREVENTION OF TICK-BORNE VIRAL ENCEPHALITIS

<sup>1</sup>Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation;

<sup>2</sup>Republican Hospital for Infectious Diseases, 6, Garazhnaya str., Syktyvkar, 167000, Russian Federation

*The use of immunoglobulin preparations for the postexposure prevention of tick-borne encephalitis as the main therapeutic and prophylactic agent fails to have enough high efficiency. For the postexposure prevention and treatment of tick-borne viral encephalitis the use of preparation tiloroin seems to be appropriate.*

*Objective. To determine the expedience of the use of the preparation tiloron for the emergency prevention of tick-borne viral encephalitis and to evaluate its effectiveness in the treatment of patients with febrile and meningeal forms of this infection.*

*Materials and Methods. The evaluation of post-exposure prophylaxis of tick-borne was carried out in two groups of individuals (each group was consisted of 100 cases), suffered from the suction of ticks infected by encephalitis virus. Both groups sought for medical help in the first 48 hours after the moment of the tick suction. None of the victims has not been vaccinated against the disease and had no serological markers of infection. According to existing regulations, patients in both groups received post-exposure prophylaxis antiviral tick immunoglobulin in the standard dose. Patients of the second group additionally received an interferon inducer drug tiloron. For the evaluation of the therapeutic efficacy of the drug tiloron there was executed the analysis of clinical and laboratory picture of verified tick-borne viral encephalitis in 40 patients treated at "Republican Hospital for Infectious Diseases" of the city of Syktyvkar in the period from 2010 to 2015. There were studied the dynamics of clinical symptoms, haematological and biochemical markers, CSF, certain immunological indices: CD4, CD8, CD4/CD8, IgM and IgG. For the comparative assessment of the effectiveness of treatment, all the examined patients were divided into 4 groups depending on the clinical diagnosis and ongoing taken causal treatment.*

Для корреспонденции: Казаковцев Сергей Леонидович, аспирант, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: [petfuser887@mail.ru](mailto:petfuser887@mail.ru)

*Results.* Among the patients received post-exposure prophylaxis with inclusion of the preparation tiloron, the disease developed significantly less often, without the formation of focal forms. The use of tiloron in combination therapy reduced the duration of main clinical manifestations in patients with febrile and meningeal forms of the disease, contributed to a more rapid rehabilitation of cerebrospinal fluid, recovery of subpopulations of T-lymphocytes.

*Conclusions.* Immunomodulating inductor tiloron is effective in complex treatment and prevention of tick-borne viral encephalitis.

**Key words:** tick-borne viral encephalitis; post-exposure prophylaxis; tiloron; treatment of febrile forms, treatment of meningeal forms.

**For citation:** Kazakovtsev S.L., Sologub T.V., Tsvetkov V.V. The use of interferon inducers in the comprehensive treatment for the prevention of tick-borne viral encephalitis. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 329-334. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40937

**For correspondence:** Sergey L. Kazakovtsev, MD, postgraduate student of the Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation. E-mail: petfuser887@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 07.09.2016

Accepted 15.11.2016

## Введение

С момента первого клинического описания и по сегодняшний день клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) сохраняет наибольшую актуальность среди всех заболеваний, передающихся клещами. Этому способствуют высокий уровень и широкое распространение заболевания с расширением зооареала этой инфекции, полиморфизм клинических проявлений с поражением различных отделов нервной системы, неблагоприятные исходы. К настоящему времени накопилось множество данных, характеризующих различные аспекты КВЭ: изучены эволюционная структура и эпидемиологические особенности, иммунопатогенез и разнообразие клинических проявлений заболевания, исходы и механизмы формирования прогрессирующего течения. Вместе с тем существующие сегодня средства и методы терапии и экстренной профилактики обладают недостаточно высокой эффективностью. Назначение противовирусного клещевого иммуноглобулина (ПВКИ) составляет основу лечебно-профилактических мероприятий при КВЭ. Однако, по мнению ряда авторов, использование данного средства имеет существенные недостатки: ограниченные сроки применения и угнетение синтеза собственных антител при постэкспозиционной профилактике, препарат не действует на вирус внутри клетки, не препятствует развитию прогрессирующих форм заболевания. Поэтому оптимизация существующих и разработка новых схем лечения и экстренной профилактики КВЭ – важнейшие направления проводимых терапевтических и профилактических мероприятий, особенно в условиях низких темпов вакцинации и прогнозируемого ухудшения эпидемиологической ситуации с ростом заболеваемости КВЭ.

В последнее десятилетие в литературе активно обсуждают вопросы применения иммуноориентированных препаратов для профилактики и этиотропной терапии заболевания. Отмечают позитив-

ное влияние рекомбинантных интерферонов и их индукторов на повышение эффективности терапии КВЭ. У лиц, получавших интерфероны и их индукторы, улучшались показатели клеточного и гуморального иммунитета, снижалась частота развития очаговых форм болезни.

К перспективным препаратам для лечения и профилактики КВЭ можно отнести тилорон – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона. Препарат стимулирует образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма, усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов.

Цель настоящего исследования – оценка возможности использования препарата тилорон в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при КВЭ в сравнении со стандартными схемами лечения и профилактики.

## Материалы и методы

Для проведения исследования проанализированы данные государственной статистической отчетности Центра гигиены и эпидемиологии РК по заболеваемости КВЭ в РК за 1994–2014 гг. Для оценки эффективности постэкспозиционной профилактики КВЭ в течение 2013–2015 гг. были сформированы две группы лиц, пострадавших от присасывания клеща на территории Республики Коми, по 100 человек в каждой, в возрасте от 18 до 70 лет. Критерии включения в исследование: документированный факт присасывания клеща на территории региона, подтвержденная методом ИФА вирусоформность клеща, обращение за медицинской помощью в течение 48 ч от момента присасывания, отсутствие в анамнезе специфической профилактики КВЭ, а также отсутствие в крови специфических антител к вирусу клещевого энцефалита. Пациенты обеих групп согласно имеющимся нормативным документам получали по-

стэкспозиционную профилактику ПВКИ в стандартной дозе. Пациенты 2-й группы дополнительно получали тилорон в таблетированной форме в течение 18 дней в дозе 125 мг/сут. В первые два дня препарат назначался ежедневно 1 раз в день, затем – через день в течение 16 дней. Курсовая доза составила 1,25 г. Оценку эффективности профилактики проводили с учетом факта развития заболевания и/или появления в крови специфических антител к ВКЭ класса IgM.

Для оценки терапевтической эффективности препарата тилорон использовали данные клинико-лабораторного обследования 40 больных лихорадочной и менингеальной формами КЭ в возрасте 18–70 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской инфекционной больнице Сыктывкара в период с 2010 по 2015 гг. Больные были разделены на четыре группы в зависимости от клинической формы КЭ и способа лечения: 1-я группа ( $n = 10$  человек; 7 мужчин и 3 женщины) – больные с лихорадочной формой КВЭ, получавшие стандартную терапию ПВКИ в дозе 0,1 мл/кг, 1 раз в сутки, в течение 3 дней; 2-я группа ( $n = 10$ ; 6 мужчин и 4 женщины) – пациенты с лихорадочной формой КВЭ, получавшие дополнительно к стандартной терапии тилорон 125 мг/сут, ежедневно в первые два дня, далее – через день в течение 16 дней, курсовая доза – 1,25 г; 3-я группа ( $n = 10$ ; 6 мужчин и 4 женщины) – больные с менингеальной формой КВЭ, получавшие стандартную терапию ПВКИ в дозе 0,1 мл/кг, 2 раза в сутки, в течение 5 дней; 4-я группа ( $n = 10$ ; 6 мужчин и 4 женщины) – больные с менингеальной формой КВЭ, получавшие дополнительно к стандартной терапии тилорон 125 мг/сут, ежедневно в первые два дня, далее – через день в течение 36 дней, курс лечения составил 2,5 г.

Диагноз: клещевой вирусный энцефалит формулировался на основании данных комплексного клинико-эпидемиологического и лабораторного исследования. У всех пациентов методом ИФА с использованием тест-систем: Векто ВКЭ-IgM и Векто ВКЭ-IgG (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) определяли наличие IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита. Общеклинические методы исследования включали ежедневный осмотр с оценкой неврологического статуса, общие анализы крови и биохимические показатели (на 1-й и 20-й дни от начала терапии), исследование ликвора (на 1-, 10- и 20-й дни от начала терапии). В динамике заболевания оценивали следующие иммунологические показатели: CD4, CD8, CD4/CD8, IgM и G (на 1-й и 20-й дни лечения). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения в выборке с помощью критерия Шапиро–Уилка. Вычисляли средние

показатели, ошибку среднего, для сравнения двух групп использовали критерий Стьюдента. При множественных сравнениях использовали дисперсионный анализ и критерий Ньюмена–Кейсла. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ эффективности постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита позволил установить, что частота развития манифестных форм заболевания среди пострадавших от присасывания клеща в 1-й группе составила 7%, во 2-й – 1% ( $p < 0,05$ ). У трех пациентов 1-й группы КВЭ протекал в очаговой форме, с развитием летального исхода у одного больного. У одного пациента заболевание протекало в инаппарантной форме, и еще у трех имела место лихорадочная форма болезни. У больного из 2-й группы наблюдали лихорадочную форму КВЭ с благоприятным исходом заболевания. Считаем, что препарат тилорон можно с успехом использовать в качестве метода постэкспозиционной профилактики КВЭ.

Анализ характера клинического течения заболевания у 20 больных лихорадочной формой КВЭ показал, что заболевание у всех пациентов начиналось остро. Как правило, больные указывали даже час, когда его состояние резко ухудшилось. У всех больных наблюдалась лихорадка с повышением температуры до фебрильных цифр, у 12 пациентов имели место ломящие и тянущие боли в мышцах и артралгии, 10 больных жаловались на приступы сердцебиения, першение в горле и тошноту. Все пациенты отмечали выраженную головную боль, у 8 больных имела место рвота. У всех отмечалась выраженная астенизация, которая в ряде случаев сохранялась вплоть до выписки пациента из стационара. Несмотря на то что подобная симптоматика была характерна для обеих групп, длительность таких клинических проявлений, как лихорадка и слабость, зависела от характера проводимой терапии. Так, у пациентов, получавших в комбинированной терапии тилорон, лихорадочный период был в 2 раза короче, чем у больных 1-й группы. Кроме того, получавшие тилорон отмечали улучшение самочувствия и уменьшение слабости уже на 3–4-й день от начала терапии (табл. 1). При анализе характера изменений показателей периферической крови у больных лихорадочной формой КЭ установлено, что при поступлении в стационар у подавляющего большинства пациентов наблюдали умеренный лейкоцитоз ( $11,1 \pm 2,7 \cdot 10^9/\text{л}$  в 1-й группе и  $11,7 \pm 2,9 \cdot 10^9/\text{л}$  во 2-й;  $p > 0,05$ ). После проведенной терапии к 20-му дню лечения у большинства пациентов наблюдали снижение уровня лейкоцитов до нормальных значений ( $8,1 \pm 2,2 \cdot 10^9/\text{л}$  в 1-й группе и  $7,9 \pm 2,8 \cdot 10^9/\text{л}$  во 2-й;  $p > 0,05$ ).

Клинические проявления менингеальной фор-



Таблица 1

**Продолжительность основных симптомов у пациентов с лихорадочной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии,  $M \pm m$**

Симптом	Продолжительность, дни		Критерий
	1-я группа (ПВКИ) <i>n</i> = 10	2-я группа (ПВКИ + тилорон) <i>n</i> = 10	
Повышение температуры	6,7±1,2	3,5±1,0	<i>t</i> = 2,1; <i>p</i> < 0,05
Головная боль	7,9±1,4	7,6±1,3	<i>t</i> = 0,2; <i>p</i> > 0,05
Головокружение	5,8±1,2	5,2±1,1	<i>t</i> = 0,4; <i>p</i> > 0,05
Тошнота	3,8±0,7	4,1±0,8	<i>t</i> = 0,3; <i>p</i> > 0,05
Рвота	1,8±0,5	2,1±0,5	<i>t</i> = 0,4; <i>p</i> > 0,05
Катаральные явления	3,8±0,8	3,4±0,6	<i>t</i> = 0,4; <i>p</i> > 0,05
Миалгии	2,2±0,5	1,9±0,5	<i>t</i> = 0,4; <i>p</i> > 0,05
Артралгии	3,5±0,9	4,0±0,9	<i>t</i> = 0,4; <i>p</i> > 0,05
Гиперемия кожи лица	4,5±0,9	4,4±0,9	<i>t</i> = 0,1; <i>p</i> > 0,05
Слабость	15,8±2,4	9,1±2,1	<i>t</i> = 2,1; <i>p</i> < 0,05
Менингеальные симптомы	1,2±0,3	1,1±0,3	<i>t</i> = 0,3; <i>p</i> > 0,05

мы КВЭ характеризовались симптомами интоксикации и умеренно выраженным синдромом внутрочерепной гипертензии (табл. 2). У всех больных имелись воспалительные изменения в це-

реброспинальной жидкости, однако менингеальные симптомы наблюдали лишь в половине случаев (54,8±11,4%). Наиболее часто встречались симптом ригидности затылочных мышц (51,6±11,5%) и верхний симптом Брудзинского (42,8±11,4%). В единичных случаях отмечали преходящую очаговую симптоматику, нарушение сознания и судорожный синдром. При изучении эффективности использования различных методов терапии установлено, что исчезновение основных клинических проявлений заболевания среди пациентов, получавших тилорон, наблюдали в более ранние сроки. Так, значительно быстрее у пациентов этой группы исчезали проявления интоксикационного и менингеального синдромов.

В остром периоде заболевания у больных менингеальной формой КВЭ также наблюдали умеренный лейкоцитоз (13,2±3,8 в 3-й группе и 14,5±3,9 в 4-й; *p* > 0,05) с преобладанием нейтрофилов (74,2±6,8% в 3-й группе и 76,1±7,9% в 4-й; *p* > 0,05). К 20-му дню лечения у получавших тилорон нейтрофильный лейкоцитоз достоверно чаще, чем у получавших стандартную терапию, сменялся лимфоцитозом (64,1±6,8% в 4-й группе и 43,2±5,8% в 3-й группе; *p* < 0,05).

Изменения в ликворе у пациентов с менингеальной формой заболевания характеризовались синдромом клеточно-белковой диссоциации с умеренным лимфоцитарным плеоцитозом и минимальной гиперпротеинарией. При этом среди больных 4-й группы наблюдали более быструю санацию цереброспинальной жидкости (табл. 3).

Изучение показателей клеточного иммунитета выявило снижение CD4-лимфоцитов и иммуноре-

Таблица 2

**Продолжительность основных симптомов у пациентов с менингеальной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии,  $M \pm m$**

Симптом	Продолжительность, дни		Критерий
	3-я группа (ПВКИ)	4-я группа (ПВКИ + тилорон)	
Повышение температуры	7,1±1,1	3,2±0,9	<i>t</i> = 2,7; <i>p</i> < 0,05
Головная боль	9,4±1,5	5,6±1,1	<i>t</i> = 2,0; <i>p</i> < 0,05
Головокружение	6,1±1,2	6,2±1,3	<i>t</i> = 0,1; <i>p</i> > 0,05
Тошнота	5,1±0,7	3,5±0,7	<i>t</i> = 1,8; <i>p</i> > 0,05
Рвота	4,8±0,6	2,2±0,5	<i>t</i> = 3,3; <i>p</i> < 0,05
Катаральные явления	3,4±0,5	3,7±0,6	<i>t</i> = 0,4; <i>p</i> > 0,05
Миалгии	5,6±1,2	4,1±1,1	<i>t</i> = 0,9; <i>p</i> > 0,05
Артралгии	3,2±0,9	4,1±1,0	<i>t</i> = 0,7; <i>p</i> > 0,05
Гиперемия кожи лица	6,2±1,2	5,0±1,0	<i>t</i> = 0,8; <i>p</i> > 0,05
Слабость	18,6±3,2	10,2±2,6	<i>t</i> = 2,0; <i>p</i> < 0,05
Менингеальные симптомы	7,8±1,4	4,1±1,0	<i>t</i> = 2,2; <i>p</i> < 0,05
Преходящая очаговая симптоматика	3,1±0,9	3,4±1,0	<i>t</i> = 0,2; <i>p</i> > 0,05
Нарушение сознания	6,2±1,5	5,0±1,2	<i>t</i> = 0,6; <i>p</i> > 0,05

Таблица 3

**Показатели ликвора у пациентов с менингеальной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии**

Показатель	3-я группа (ПВКИ)		4-я группа (ПВКИ + тилорон)	
	до лечения	на 10-е сутки лечения	до лечения	на 10-е сутки лечения
Плеоцитоз, клеток/мкл	67,9±14,2	36,1±9,4	74,3±15,8	13,5±4,7*
Белок, г/л	0,54±0,23	0,34±0,12	0,66±0,24	0,29±0,13

Примечание. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с 3-й группой.

Таблица 4

**Показатели гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с лихорадочной менингеальной формой КВЭ в зависимости от вида этиотропной терапии**

Показатель	Контроль	1-я группа (ПВКИ)		2-я группа (ПВКИ + тилорон)		3-я группа (ПВКИ)		4-я группа (ПВКИ + тилорон)	
		до лечения	на 20-е сутки лечения	до лечения	на 20-е сутки лечения	до лечения	на 20-е сутки лечения	до лечения	на 20-е сутки лечения
CD4, кл/мкл	1125±82	812±64*	890±72	847±73*	1156±98**	752±66*	826±84	729±71*	1161±101***
CD8, кл/мкл	617±70	595±68	621±78	602±77	630±72	575±86	580±84	534±79	529±80
CD4/CD8	1,82±0,34	1,36±0,25*	1,43±0,27	1,41±0,28*	1,83±0,41**	1,31±0,26*	1,42±0,30	1,37±0,29*	2,2±0,44***
IgM, г/л	1,52±0,4	2,84±0,5*	2,96±0,6	2,68±0,4*	2,7±0,4	2,90±0,4*	2,51±0,3	2,88±0,6*	2,41±0,6
IgG, г/л	13,74±1,2	14,23±1,4	15,19±1,3	13,22±1,1	17,29±1,5	13,40±1,1	14,07±1,1	14,12±1,0	17,89±1,5**

Примечание. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой на 20-е сутки терапии; \*\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с 3-й группой на 20-е сутки терапии.

гуляторного индекса в остром периоде заболевания у пациентов с менингеальной и лихорадочной формами КВЭ (табл. 4). Включение в схему этиотропной терапии тилорона способствовало более быстрому восстановлению сниженных показателей. Содержание в крови иммуноглобулинов не зависело от тактики лечения.

Нежелательных эффектов, связанных с назначением тилорона, не зарегистрировано.

### Обсуждение

Многие исследователи подчеркивают недостаточный эффект экстренной серопротекции с использованием ПВКИ. Это связано, с одной стороны, с недостатками самого иммуноглобулина (невысокая биодоступность, угнетение синтеза собственных антител), а с другой – с ролью иммунных нарушений в патогенезе КВЭ. Результаты свидетельствуют о более высокой эффективности постэкспозиционных профилактических мероприятий КВЭ с использованием индуктора интерферона тилорона в сравнении со стандартными схемами и согласуются с данными других авторов [1–5]. В литературе активно обсуждают роль различных звеньев иммунной системы в механизмах развития заболевания, формировании клинических форм, его исходов, влиянии на эффективность этиотропных средств [1, 2, 6–9]. В настоящее время иммуномодуляторы широко используют в схемах лечения КВЭ. Полученный нами клинический эффект тилорона в виде уменьшения продолжительности лихорадки, головной боли, менингеальных

симптомов коррелирует с положительным влиянием препарата на изучаемые показатели клеточного и гуморального ответа и подтверждает роль иммунорегуляторных нарушений в патогенезе КВЭ. Влияние дисбаланса иммунной системы на клиническое течение заболевания подтверждается многочисленными данными литературы [1, 3, 5, 10]. Вместе с тем полученные результаты зачастую носят разнонаправленный и противоречивый характер. Вероятно, это связано с индивидуальными особенностями иммунной системы больного и ее взаимодействия с возбудителем заболевания, а также с генетическим разнообразием вируса клещевого энцефалита.

### Выводы

1. КВЭ – широко распространенное вирусное заболевание, в том числе и в северных широтах.
2. Использование только одного противоклещевого иммуноглобулина нельзя рассматривать в качестве достаточно эффективного средства защиты от развития заболевания после присасывания вирусформного клеща. Иммуномодулятор тилорон значительно повышает эффективность ПККИГ.
3. Препарат тилорон можно использовать в комплексной терапии КВЭ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмагина И.А., Агафонов В.М., Бурмагин Д.В. Характеристика чрезвычайной ситуации роста трансмиссивных инфекций на европейском севере. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (5): 731–5.
  2. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Влияние климатических факторов на распространение клещевых инфекций на территории Кировской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 2 (63): 48–51.
  3. Носков А.К., Ильин В.П., Андаев Е.И., Пакскина Н.Д., Веригина Е.В., Балахонов С.В. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации и по федеральным округам в 2009–2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; (1): 46–50.
  4. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И. Иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике гранулоцитарного анаплазмоза человека. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (2): 33–9.
  5. Andreassen A., Jore S., Cuber P., Dudman S., Tengs T., Isaksen K. et al. Prevalence of tick borne encephalitis virus in tick nymphs in relation to climatic factors on the southern coast of Norway. *Parasit Vectors*. 2012; 5: 177.
  6. Бондаренко А.Л., Конякова Е.Л., Тихомолова Е.Г., Зыкова И.В., Коржова И.В., Аббасова С.В. и др. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области. *Инфекционные болезни*. 2010; 8 (1): 83–7.
  7. Захарычева Т.А., Мжельская Т.В., Корита Т.В., Каравянская Т.Н., Троценко О.Е. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2012; (20): 5–12.
  8. Aslan Başbulut E., Gözalan A., Sönmez C., Cöplü N., Körhasan B., Esen B. et al. Seroprevalence of Borrelia burgdorferi and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun. *Turkey Mikrobiyol. Bul.* 2012; 46 (2): 247–56.
  9. Dvořáková Heroldová M., Dvořáčková M. Seroprevalence of Anaplasma phagocytophilum in patients with suspected Lyme borreliosis. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2014; 63 (4): 297–302.
  10. Корабельников И.В., Егорова Ю.И. Влияние антропогенной деятельности на распространение природно-очаговых заболеваний в республике Коми. *Дезинфекционное дело*. 2009; (4): 36–8.
- on the spread of tick-borne infections in the territory of the Kirov region. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2012; 2 (63): 48–51. (in Russian)
3. Noskov A.K., Il'in V.P., Andaev E.I., Pakskina N.D., Verigina E.V., Balakhonov S.V. The incidence of tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation and by federal districts in 2009–2013, the epidemiological situation in 2014 and outlook for 2015. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2015; (1): 46–50. (in Russian)
  4. Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorob'eva N.N., Frizen V.I. Enzyme immunoassay and polymerase chain reaction in the laboratory diagnosis of human granulocytic anaplasmosis. *Zhurnal infektologii*. 2012; 4 (2): 33–9. (in Russian)
  5. Andreassen A., Jore S., Cuber P., Dudman S., Tengs T., Isaksen K. et al. Prevalence of tick borne encephalitis virus in tick nymphs in relation to climatic factors on the southern coast of Norway. *Parasit Vectors*. 2012; 5: 177.
  6. Bondarenko A.L., Kontyakova E.L., Tikhomolova E.G., Zykova I.V., Korzhova I.V., Abbasova S.V. et al. Clinical characteristics of tick-borne encephalitis in the Kirov region. *Infektsionnye bolezni*. 2010; 8 (1): 83–7. (in Russian)
  7. Zakharycheva T.A., Mzhel'skaya T.V., Korita T.V., Karavyanskaya T.N., Trotsenko O.E. Tick-borne encephalitis in the Khabarovsk Territory: yesterday, today and tomorrow. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2012; (20): 5–12. (in Russian)
  8. Aslan Başbulut E., Gözalan A., Sönmez C., Cöplü N., Körhasan B., Esen B. et al. Seroprevalence of Borrelia burgdorferi and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun. *Turkey Mikrobiyol. Bul.* 2012; 46 (2): 247–56.
  9. Dvořáková Heroldová M., Dvořáčková M. Seroprevalence of Anaplasma phagocytophilum in patients with suspected Lyme borreliosis. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2014; 63 (4): 297–302.
  10. Korabel'nikov I.V., Egorova Yu.I. The impact of human activities on the distribution of natural focal diseases in the Republic of Komi. *Dezinfektsionnoe delo*. 2009; (4): 36–8. (in Russian)

Поступила 07.09.2016

Принята в печать 15.11.2016

#### Сведения об авторах:

**Сологуб Тамара Васильевна**, доктор мед. наук, проф., засл. врач России, зав. отд-нием экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: [tomarasologub@rambler.ru](mailto:tomarasologub@rambler.ru); **Цветков Валерий Владимирович**, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: [suppcolor@gmail.com](mailto:suppcolor@gmail.com)

#### REFERENCES

1. Burmagina I.A., Agafonov V.M., Burmagin D.V. Characteristics of emergency growth of vector-borne infections in the European North. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 95 (5): 731–5. (in Russian)
2. Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L. Influence of climatic factors

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-002.2-092:612.112.94.015.2:612.6]:575.083

Моренец Т.М.<sup>1</sup>, Книжник Т.А.<sup>2</sup>, Еремина Г.А.<sup>2</sup>, Горodin В.Н.<sup>1,2</sup>, Авдеева М.Г.<sup>1</sup>

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-28B У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТИТОМ С В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350015, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 204;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350015, Россия, г. Краснодар

*Цель исследования – изучение распространенности генотипов полиморфизма гена IL-28B среди больных хроническим гепатитом С (ХГС) в Краснодарском крае для прогноза эффективности различных схем противовирусной терапии. Проведено определение полиморфизма единичных нуклеотидов (ПЕН) в локусах rs8099917 и rs12979860 гена IL-28B у 833 пациентов с ХГС генотипом 1 в возрасте от 18 до 73 лет, проживающих на территории Краснодарского края, с определением у 260 из них вирусной нагрузки. Для генотипирования IL-28B применен метод аллель-специфической ПЦР с тест-системой «АмплиСенс Геноскрин IL-28B-FL» в амплификаторе ROTOR-GENE Q в режиме реального времени; исследование маркера rs12979860 проведено в комплексе с маркером rs8099917. Сочетания генотипических вариантов ПЕН IL-28B сопоставлены с частотой достижения РВО и УВО при двухкомпонентной противовирусной терапии ИФН/рибавирин (20 человек) и ПЕГ-ИФН/рибавирин (68 человек), а также «тройной» терапии: ПЕГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения (16 человек).*

*В Краснодарском крае у больных ХГС с генотипом 1 преобладает гетерозиготный вариант СТ rs12979860 IL-28B (58,3%), потенциально неблагоприятный при назначении двойной терапии. Выявляемость протективного аллеля СС в 2,1 раза реже (27,7%). В локусе rs8099917 доминирует (53,4%) благоприятный генотип ТТ, незначительно превышающий частоту гетерозиготного генотипа риска GT (41,2%). Частота сочетаний различных генотипов (протективных СС + ТТ, менее благоприятных СТ + ТТ, наиболее прогностически негативных СТ + GT) по двум локусам гена IL-28B примерно одинакова – от 26,3 до 32%. У пациентов с протективными аллелями СС + ТТ отмечена достоверно более высокая вирусная нагрузка по сравнению с группой больных с неблагоприятными гомозиготами ТТ + GG.*

*При лечении больных гепатитом С, имеющих генотипы СС + ТТ в исследуемых локусах (rs12979860 и rs8099917) по схемам ИФН/рибавирин и ПЕГ-ИФН/рибавирин, РВО отмечен у 100%, а УВО – у 89,4–84,9% больных соответственно. Сочетание аллелей гена IL-28B (СТ + ТТ) существенно, до 50%, снижает эффективность терапии ПЕГ-ИФН/рибавирин; наиболее высокий удельный вес в этом процессе имеет сочетание гетерозигот СТ + GT, где УВО не превышает 33,3%. Тройная терапия ПЕГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения нивелирует значимость сочетания неблагоприятных генотипов ПЕН гена IL-28B, позволяя у больных с отсутствием протективных аллелей СС + ТТ добиться РВО во всех случаях, УВО – у 85,7% пациентов.*

*В выборе схем терапии больных ХГС генотипа 1 целесообразен дифференцированный подход с учетом благоприятных и неблагоприятных сочетаний генотипических вариантов гена IL-28B по rs12979860 и rs8099917. У пациентов с наличием по указанным локусам протективных аллелей СС + ТТ двойная терапия комбинацией пегилированных, а также стандартных ИФН с рибавирином высокоэффективна и может быть предпочтительной; при сочетании менее благоприятных аллелей СТ + ТТ и особенно неблагоприятных гетерозигот СТ + GT гена IL-28B целесообразно применение тройной терапии ПЕГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеаз 1-го и 2-го поколения либо безинтерфероновых схем терапии. Изучение распределения генотипов ПЕН гена IL-28B и их сочетаний у больных ХГС на территории края позволило рационально оценить потребность данной когорты пациентов в различных, в том числе дорогостоящих безинтерфероновых, схемах терапии.*

**Ключевые слова:** гепатит С; интерлейкин 28B; лечение; интерферон альфа; ингибиторы протеаз.

**Для цитирования:** Моренец Т.М., Книжник Т.А., Еремина Г.А., Горodin В.Н., Авдеева М.Г. Распространенность и прогностическое значение полиморфизма гена интерлейкина 28B у больных гепатитом С в Краснодарском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (6):335-340. DOI: 10.17816/EID40939

Morenets T.M.<sup>1</sup>, Knizhnik T.A.<sup>2</sup>, Eremina G.A.<sup>2</sup>, Gorodin V.N.<sup>1,2</sup>, Avdeeva M.G.<sup>1</sup>

### PREVALENCE RATE AND PROGNOSTIC VALUE OF THE IL-28 GENE POLYMORPHISM IN HEPATITIS C PATIENTS IN THE KRASNODAR TERRITORY

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, 204, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation;

<sup>2</sup>Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases, 204, Sedina str., Krasnodar, 350015, Russian Federation

**Objective.** The study of the prevalence rate of the IL-28B genotype polymorphism in chronic hepatitis C (CHC) patients in the Krasnodar territory for the prediction of the effectiveness of various schemes of antiviral therapy.

**Materials and methods.** There was executed the determination of single nucleotide polymorphisms (SNP) at loci rs8099917 and rs12979860 of the IL-28B gene in 833 CHC genotype 1 patients, aged of from 18 to 73 years, living in the Krasnodar Territory. In 260 cases the viral load has been determined. For genotyping IL-28B there was used the method of allele-specific PCR test system «AmpliSens Genoskrin IL28B-FL» in a amplifier with system of detection of fluorescent signal in real-time mode «Rotor-Gene Q» («Qiagen», Germany). The investigation of the marker rs12979860 study was performed in combina-

**Для корреспонденции:** Авдеева Марина Геннадьевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, e-mail: avdeevam@mail.ru

tion with the marker rs8099917. Combinations of genotypic variants SNP IL-28B were compared with the rate of early virological response (EVR) and Sustained Virological Response (SVR) under antiviral therapy comprised of two components IFN/ribavirin (20) and PEG-IFN/ribavirin (68 patients), as well as the "triple therapy": PEG-IFN/RBV/inhibitors protease 1 and 2 generations (16 cases).

**Results and discussion.** In the Krasnodar territory in CHC genotype 1 patients there is prevailed heterozygous variant rs12979860 CT IL-28B (58.3%), potentially unfavorable in the prescription of "double" therapy. The detection rate of the protective allele CC is 2.1 times less often (27.7%). In the rs8099917 locus there is dominated favorable TT genotype (53.4%), slightly exceeding the frequency of heterozygous risk genotype GT (41.2%). The frequency of combinations of various protective genotypes (CC+CT), less favorable (CT+TT), the most unfavorable for the prognosis (CT+GT) for two interleukin 28B gene loci is about the same accounting of from 26.3 to 32%. Patients with protective CC+TT alleles had the significantly higher viral load if compared with a group of patients with unfavorable TT+GG homozygotes. In the treatment of CHC patients with genotype CC+CT in investigated loci (rs12979860 and rs8099917) according to such schemes as IFN/RBV and Peg-IFN/RBV, EVR was observed in 100% and SVR - in 89.4-849% of patients respectively. The combination of CT+TT alleles of the IL28B gene significantly reduced the effectiveness of treatment of PEG-IFN/RBV to 50%; in this process a combination of CT+GT heterozygotes has the highest proportion while SVR does not exceed 33.3%. "Triple" therapy with PEG-IFN/RBV/protease inhibitors of 1st and 2nd generations eliminates the significance of the combination of unfavorable genotypes SNP of the interleukin 28B gene, allowing to achieve EVR in all the patients with the absence of protective alleles CC+TT, SVR - in 85.7% of cases.

**Conclusion.** In choosing treatment regimens for CHC genotype 1 patients the differentiated approach is appropriate, with taking into account the favorable and unfavorable combinations of genotypic variants of the IL28B gene concerning rs12979860 and rs8099917. In patients with the presence of protective alleles CC+TT on these loci, a "double" combination therapy by as pegylated as well standard interferon preparations with ribavirin is highly effective and may be preferred; in the combination of less favorable alleles CT+TT, and particularly unfavorable heterozygotes CT+GT of IL-28B gene, it is advisable to use a "triple" therapy with PEG-IFN/RBV/protease inhibitors of 1st and 2nd generations or non-interferon regimens. The study of the distribution of SNP genotypes of IL28B genes and their combinations in CHC patients allowed to evaluate rationally the need of that cohort of patients for various, including expensive non-interferon, therapy schemes.

**Key words:** hepatitis C; interleukin 28B treatment; interferon alpha; protease inhibitors

**For citation:** Morenets T.M., Knizhnik T.A., Eremina G.A., Gorodin V.N., Avdeeva M.G. Prevalence rate and prognostic value of the IL-28 gene polymorphism in hepatitis C patients in the Krasnodar territory. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 335-340. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40939

**For correspondence:** Marina G. Avdeeva, MD, PhD, DSci., professor, head of the Department of infectious diseases and phthisiopulmonology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: avdeevam@mail.ru

**Information about authors:**

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 01.09.2016

Accepted 15.11.2016

Гепатит С входит в число социально значимых заболеваний и оказывается одной из основных причин хронической болезни печени. По оценкам ВОЗ, в мире 170 млн людей (3% населения) инфицированы вирусом гепатита С (ВГС) [1]. На территории Краснодарского края выявлено значительное разнообразие циркулирующих генотипов вируса гепатита С: 1a, 1b, 2, 3a. В популяции больных преобладают генотипы 1b (48%) и 3a (38%) [2, 3], что в целом отражает пейзаж инфекции европейской части России.

В противовирусной терапии (ПВТ) пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) важен учет предикторов эффективности лечения, особенно при 1 генотипе HCV, учитывая его большую устойчивость к терапии интерфероном и рибавирином. В последние годы появился прогностически значимый маркер результативности ПВТ у больных ХГС с генотипом 1 – генотип по полиморфизму единичных нуклеотидов (ПЕН) гена IL-28B в локусе rs12979860 и локусе rs8099917. В основе полиморфизма гена IL-28B, который в известной степени определяет чувствительность иммунной

системы к стимуляции интерфероном (ИФН), лежат две однонуклеотидные замены в 19-й хромосоме: замена цитозина на тимин (C > T) в локусе rs12979860 и замена тимина на гуанин (T > G) в локусе rs8099917 [4]. Исходя из комбинации аллелей, возможны три генотипических варианта полиморфизма гена IL-28B по локусу rs12979860: CC, CT и TT. Аллель rs12979860 C является мажорным, т. е. встречается чаще, а аллель rs12979860 T – минорным, встречается реже. Возможные генотипы ПЕН этого же гена по локусу rs8099917 – TT, GT и GG. Аллель T – мажорный (генотип TT может определять спонтанное разрешение инфекции), аллель G – минорный аллель риска низкого ответа на ПВТ пегилированным ИФН (ПЕГ-ИФН) с рибавирином. В настоящее время генотип CC (полиморфизм rs12979860) ассоциируется с высокой частотой спонтанного клиренса HCV при остром гепатите С [5], положительным ответом на ПВТ при двойной терапии ПЕГ-ИФН/рибавирин. Показана также положительная прогностическая значимость вышеуказанного генотипа и генотипа TT (полиморфизм rs8099917) при тройной терапии с

Таблица 1

**Исходные данные пациентов, получавших лечение гепатита С по двойной и тройной схеме**

Схема лечения	Число больных	Пол и возраст				АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ВН, МЕ/мл	Генотип СС + ТТ, %
		мужчины	средний возраст	женщины	средний возраст				
ИФН/рибавирин ИФН альфа-2b – 95% ИФН альфа-2a – 5%	20	12	37,08±3,19	8	49,88±4,34	102,5±18,98	68,95±11,92	4,3 · 105±1,4 · 10 <sup>5</sup>	75
ПЭГ-ИФН/рибавирин ПЭГ-ИФН-альфа2a – 38,2% ПЭГ-ИФН-альфа-2b – 39,7% ЦеПЭГ-ИФН-альфа2b – 22,1%	68	41	42,41±1,58	27	39,54±2,41	102,32±8,39	69,59±6,03	9,2 · 105±3,6 · 10 <sup>5</sup>	44
ПЭГ-ИФН/рибавирин/ингибитор протеазы Телапревир – 31,3% Боцапревир – 12,5% Симепревир – 56,3%	16	11	40,82±3,66	5	32,5±5,07	115,69±16,03	76,94±10,36	8,2 · 105±2,1 · 10 <sup>5</sup>	0

включением ингибиторов протеазы 1-го поколения у первичных больных ХГС с генотипом 1 [6]. Изучение распространения генетических вариантов полиморфизма гена IL-28В в различных регионах страны актуально, также как сопоставление их с результатами разных схем терапии.

Цель настоящего исследования – изучение распространения генотипов полиморфизма гена IL-28В по локусам rs12979860 и rs8099917 среди больных хроническим гепатитом С в Краснодарском крае для прогноза эффективности различных схем противовирусной терапии.

**Материалы и методы**

Проведено определение полиморфизма единичных нуклеотидов (ПЕН) в локусах rs8099917 и rs12979860 гена IL-28В у 833 пациентов с ХГС генотипом 1 в возрасте от 18 до 73 лет, обследованных в течение 2014–2015 гг. в микробиологической лаборатории ГБУЗ СКИБ; из них у 260 при различных генотипических вариантах гена IL-28В определена вирусная нагрузка (ВН). Для генотипирования IL-28В применен метод аллель-специфической ПЦР на тест-системе АмплиСенс Геноскрин IL-28В-FL и в амплификаторе ROTOR-GENE Q в режиме реального времени. С учетом наличия нескольких маркеров, расположенных в регуляторной области гена IL-28В и определяющих характер его работы, исследование маркера rs12979860 проведено в комплексе с маркером rs8099917.

Сочетания генотипических вариантов ПЕН IL-28В сопоставлены с частотой достижения РВО и УВО при двухкомпонентной противовирусной терапии ИФН/рибавирин (20 человек) и ПЭГ-ИФН/рибавирин (68 человек), а также тройной терапии: ПЭГ-ИФН/рибавирин/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения (16 человек). Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

Стандартные ИФН (ИФН альфа-2b и ИФН

альфа-2a) назначались в дозе 5 млн ЕД первые 10 дней ежедневно, затем через день в/м, ПЭГ-ИФН альфа-2a (Пегасис) – 180 мкг/нед, ПЭГ-ИФН альфа-2в (Пегинтрон) и ЦеПЭГ-ИФН альфа-2в (Альгерон) – 1,5 мкг/кг/нед п/к, рибавирин – 13,6–15 мг/кг ежедневно внутрь в 2 приема. Длительность терапии составила 48 нед. При использовании тройной схемы лечения боцапревир назначался по 800 мг 3 раза в день вместе с ПЭГ-ИФН/рибавирином в течение 44 нед после 4-недельного вводного периода приема только ПЭГ-ИФН/рибавирином; теллапревир – по 750 мг 3 раза в день в сочетании с ПЭГ-ИФН/рибавирином в течение 12 нед с продолжением терапии без теллапревира до 48 нед; симепревир – по 150 мг/сут в сочетании с ПЭГ-ИФН/рибавирином в течение 12 нед с последующим продолжением ПВТ без симепревир до 24 нед.

Оценивалась частота быстрого (через 4 нед терапии), раннего (через 12 нед) и устойчивого (через 24 нед после прекращения ПВТ) вирусологического ответа (БВО, РВО, УВО соответственно). Поскольку у части больных на момент оценки терапия продолжалась, процент УВО оценивали по отношению к числу закончивших терапию пациентов.

**Результаты и обсуждение**

При исследовании вариантов генотипов локуса rs12979860 гена IL-28В протективные гомозиготы по аллелю С (СС) выявлены у 27,7% обследованных (231 человек), встречаемость неблагоприятного аллеля риска Т в гомозиготах ТТ составила 13,9%, а аллеля риска Т в гетерозиготах СТ – 58,3% (табл. 2). В общей сложности однонуклеотидная замена (ПЕН) на минорный Т по локусу rs12979860 отмечена у 72,3% пациентов, что определяет такую же частоту потенциального риска неблагоприятного ответа на ПВТ интерферонами с рибавирином у больных ХГС.

Таблица 2

**Исходные данные пациентов, получавших лечение гепатита С по двойной и тройной схеме**

ПЕН	Генотип	Больные ХГС	
		число	%
rs 12979860	CC	231	27,7
	CT	486	58,3
	TT	116	13,9
rs 8099917	TT	445	53,4
	GT	343	41,2
	GG	45	5,4

Анализ однонуклеотидной замены (ПЕН) в гене IL-28B rs8099917 выявил гомозиготы по протективному аллелю TT у 53,4% пациентов, однонуклеотидная замена T на минорный G отмечена у 388 человек, что составило 46,6%, генотип риска GT определен у 41,2% обследованных, неблагоприятные гомозиготы GG – у 5,4% (см. табл. 2).

При комплексном одновременном исследовании генотипических вариантов IL-28B сочетание благоприятных протективных аллелей CC по локусу rs12979860 и TT по локусу rs 8099917 (CC + TT) зарегистрировано у 27,1% больных, на этом же уровне (26,3%) наблюдалось сочетание протективного аллеля TT rs8099917 и менее благоприятного аллеля риска T в гетерозиготах CT rs12979860 (CT + TT). Наиболее частым, отмеченным у 267 (32%) больных ХГС, оказалось неблагоприятное сочетание минорного аллеля T в гетерозиготах CT rs12979860 с аллелем риска G в гетерозиготах GT rs 8099917 (CT + GT). Распределение остальных комбинаций минорных аллелей в гомо- и гетерозиготах (TT + GT, TT + GG и CC + GT) составило по 8,5; 5,4 и 0,6% соответственно (рис. 1).

Сопоставление количественной вирусной нагрузки, определенной у 260 человек, выявило достоверно более высокую ( $p < 0,05$ ) вирусную нагрузку у пациентов с протективными аллелями



Рис. 1. Частота встречаемости различных сочетаний генетических полиморфизмов IL-28B по локусам rs 12979860 и rs 8099917 среди пациентов с гепатитом С ( $n = 833$ ) на территории Краснодарского края.

CC + TT по сравнению с группой больных с неблагоприятными гомозиготами TT + GG (табл. 3). Существенной разницы между сочетанием протективных генотипов CC + TT и большинством остальных, менее благоприятных в плане прогноза, ПВТ генотипов не установлено.

В группе пациентов, получавших терапию стандартными ИФН с рибавирином, сочетание протективных аллелей CC + TT отмечено у 15 (75%). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) во всей группе достигнут у 83,3% завершивших терапию, в группе с протективными аллелями CC + TT – у 84,6% с получением раннего ВО у всех больных (рис. 2).

В общей группе леченых ПЭГ-ИФН/рибавирином с преобладанием (56%) потенциально неблагоприятных генотипов полиморфизма IL-28B, быстрый, ранний и УВО отмечены у 53,2; 86,9 и 66% соответственно, против 65,4; 100 и 89,4% в группе лиц с протективными аллелями CC + TT и 52,8; 75 и 50% – у лиц с отсутствием аллелей CC + TT (рис. 3). При сочетании гетерозигот CT + GT частота УВО снижена до 33,3%, при комбинации гетерозигот по rs12979860 с протективным аллелем TT по локусу rs8099917 (CT + TT) УВО отмечен у 50% закончивших терапию (рис. 4).

Тройная терапия ПЭГ-ИФН/рибавирин в соче-

Таблица 3

**Вирусная нагрузка HCV при различных сочетаниях генотипов IL-28B у пациентов с гепатитом С**

Сочетание генотипов IL-28B по локусам		Число больных	Вирусная нагрузка, МЕ/мл
rs 12979860	rs 8099917		
CC	TT	63	$7,2 \cdot 10^5 \pm 1,2 \cdot 10^5$ *
CT	TT	69	$1,4 \cdot 10^6 \pm 5,5 \cdot 10^5$
TT	TT	10	$4,6 \cdot 10^5 \pm 2,3 \cdot 10^5$
CT	GT	72	$5,5 \cdot 10^5 \pm 1,4 \cdot 10^5$
TT	GT	31	$7,2 \cdot 10^5 \pm 2,9 \cdot 10^5$
TT	GG	15	$2,9 \cdot 10^5 \pm 1,2 \cdot 10^5$

Примечание. \* –  $p > 0,05$  между сочетаниями генотипов CC + TT и TT + GG.

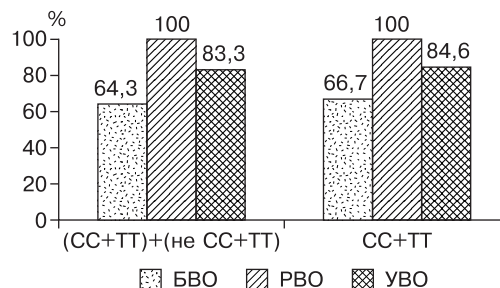


Рис. 2. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа при терапии пациентов с гепатитом С стандартными ИФН с рибавирином (генотип CC + TT у 75% больных).

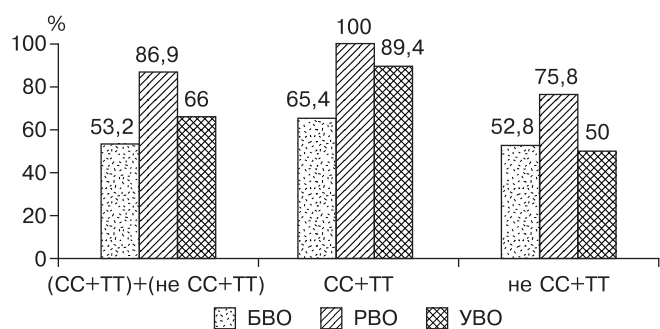


Рис. 3. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа при терапии ПЕГ-ИФН с рибавирином у пациентов с гепатитом С при разных аллельных вариантах rs12979860 и rs8099917 гена IL-28B (генотип CC + TT у 44%).

тании с ингибиторами протеазы 1-го и 2-го поколения при отсутствии благоприятных аллелей гена IL-28B позволила добиться РВО у всех больных, УВО – у 85,7% пациентов (отсутствие УВО у двух пациентов с генотипами IL-28B СТ + GT) (рис. 5).

Таким образом, на территории Краснодарского края у больных ХГС с генотипом 1 преобладает потенциально неблагоприятный по прогнозу двойной ПВТ гетерозиготный вариант ПЕН rs12979860 IL-28B СТ. Выявляемость протективного аллеля CC у пациентов с ХГС существенно (в 2,1 раза) реже. Это согласуется с данными авторов, изучавших распространенность генотипов IL-28B у больных ХГС на территориях с преобладанием европеоидной расы [7, 8]. Преобладание гетерозиготного варианта СТ связывают с большей вероятностью спонтанной элиминации ВГС в когорте лиц с генотипом CC в данном ПЕН [8]. В локусе rs8099917 доминирует благоприятный генотип TT, незначительно превышающий частоту гетерозиготного варианта GT; частота встречаемости неблагоприятных гомозигот по обоим локусам гена IL-28B незначительна. Частота сочетаний различных полиморфизмов (протективных CC + TT, ме-

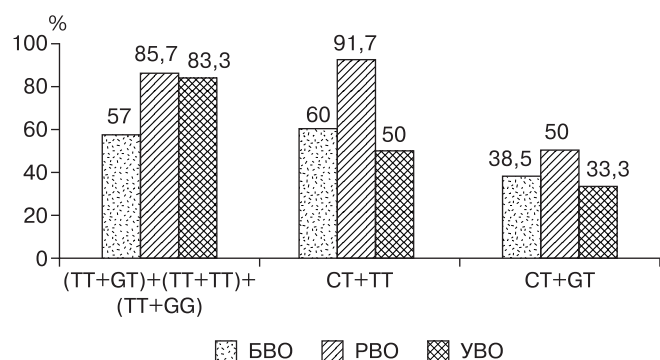


Рис. 4. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа у пациентов с гепатитом С при терапии ПЕГ-ИФН с рибавирином и наличии неблагоприятных генотипических вариантов IL-28B.

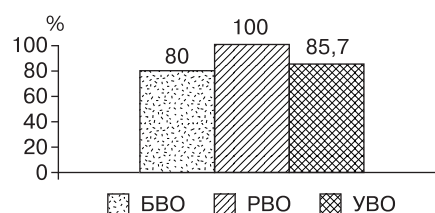


Рис. 5. Частота быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого (УВО) вирусологического ответа у пациентов с гепатитом С при тройной терапии и наличии неблагоприятных генотипических вариантов гена IL-28B (генотип CC + TT – 0%).

нее благоприятных СТ + TT, наиболее прогностически негативных СТ + GT) по двум локусам гена IL-28B примерно одинакова – от 26,3 до 32%.

Изучение распределения генотипов ПЕН гена IL-28B и их сочетаний у пациентов с ХГС на территории края позволило рационально оценить потребность данной когорты в различных, в том числе дорогостоящих безинтерфероновых, схемах ПВТ.

Анализ эффективности ПВТ с учетом генотипических вариантов по двум исследуемым локусам rs12979860 и rs8099917 у больных ХГС показал протективную значимость сочетания генотипов CC + TT с достижением РВО у 100% и УВО у 89–84,9% пациентов. Эти результаты двойной схемы ПВТ у больных с сочетанием протективных аллелей при применении комбинации не только ПЕГ-ИФН, но и стандартных ИФН с рибавирином, могут конкурировать с эффективностью более дорогостоящих схем тройной и безинтерфероновой терапии.

Сочетание неблагоприятных аллелей гена IL-28B существенно (до 50%) снижает эффективность ПВТ ПЕГ-ИФН/рибавирином; наиболее высокий удельный вес в этом процессе занимает сочетание гетерозигот СТ + GT, где УВО не превысил 33,3%. Тройная терапия ПЕГ-ИФН/рибавирином/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения нивелирует значимость сочетания неблагоприятных генотипов ПЕН гена IL-28B, позволяя добиться РВО у всех больных, УВО у 85,7% пациентов.

Рациональный подход к терапии лиц с ХГС позволяет избежать дополнительных финансовых затрат на тройную и безинтерфероновую терапию у пациентов с сочетанием протективных аллелей CC + TT по rs12979860 и rs8099917 гена IL-28B и изначально планировать ее при сочетании генотипов не-CC + TT и особенно гетерозигот СТ + GT.

## Выводы

1. На территории Краснодарского края у больных ХГС генотипом 1 существенно реже (27,7% против 58,3%) встречаются протективные гомозиготы по аллелю С (CC) по сравнению с аллелем риска Т в гетерозиготах СТ по локусу rs12979860



ПЕН гена IL-28B. В локусе rs8099917 гена IL-28B гомозиготы по протективному аллелю TT выявляют у 53,4%, генотип риска GT – у 41,2% обследованных пациентов. У лиц с протективными аллелями CC + TT отмечают достоверно более высокую вирусную нагрузку по сравнению с группой больных с неблагоприятными гомозиготами TT + GG.

2. Комплексное одновременное исследование генотипических вариантов IL-28B по двум локусам rs12979860 и rs8099917 позволяет определить частоту встречаемости их благоприятных и потенциально неблагоприятных для исхода ПВТ сочетаний, что повышает диагностическую и прогностическую ценность метода.

3. В выборе схем терапии больных ХГС генотипом 1 целесообразен дифференцированный подход с учетом благоприятных и неблагоприятных сочетаний генотипических вариантов гена IL-28B по rs12979860 и rs8099917. У пациентов с наличием по указанным локусам протективных аллелей CC + TT двойная терапия комбинацией пегилированных, а также стандартных ИФН с рибавирином высокоэффективна и может быть предпочтительной; при сочетании неблагоприятных гетерозигот (особенно CT + GT) гена IL-28B целесообразно применение тройной терапии ПЕГ-ИФН/рибавирином/ингибиторы протеазы 1-го и 2-го поколения либо схем с безинтерфероновыми противовирусными препаратами.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Perz J., Armstrong G., Farrington L. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45 (4): 529–38.
- Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кончакова А.А., Дубинина В.А., Котова Н.В., Стриханов К.С. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и геновариантная структура HCV-инфекции на территории Краснодарского края. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2013; (6): 8–16.
- Вирусные гепатиты: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. М.Г. Авдеевой, В.Н. Городина.* Краснодар: Качество; 2016.
- Симанкова Т.В., Гармаш И.В., Аришева О.С., Манухина Н.В. Полиморфизм гена IL-28B как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012; 21 (1): 17–22.
- Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O’Huigin C. et al. Genetic variation IL 28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461 (7265): 798–801.
- Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL 28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461 (7262): 399–401.

- Арсентьева Н.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В. Полиморфизм гена IL28B у здоровых и больных хроническим вирусным гепатитом С жителей Санкт-Петербурга. В кн.: *Молекулярная диагностика. 2014: Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.* т. 1: 120.
- Карандашова И.В., Долгин В.А., Неверов А.Д., Чуланов В.П. Распространенность различных генотипов IL28B среди здоровых лиц и больных хроническим гепатитом С в Москве. В кн.: *Молекулярная диагностика 2014: Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.* т. 1: 149.

#### REFERENCES

- Perz J., Armstrong G., Farrington L. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.* 2006; 45 (4): 529–38.
- Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Konchakova A.A., Dubinina V.A., Kotova N.V., Strikhanov K.S. et al. Clinical and epidemiological characteristics and the HCV-infection genovariantnaya structure in the Krasnodar Territory. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2013; (6): 8–16. (in Russian)
- Viral Hepatitis: Diagnosis, Treatment, Prevention [Virusnye gepatity: diagnostika, lechenie, profilaktika] / Eds M.G. Avdeeva, V.N. Gorodin.* Krasnodar: Kachestvo; 2016. (in Russian)
- Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S., Manukhina N.V. Polymorphism of the IL-28B gene as a predictor of response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2012; 21 (1): 17–22. (in Russian)
- Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O’Huigin C. et al. Genetic variation IL 28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461 (7265): 798–801.
- Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL 28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461 (7262): 399–401.
- Arsent’eva N.A., Ostanokova Yu.V., Lyubimova N.E., Semenov A.V. IL28B gene polymorphism in healthy subjects and patients with chronic viral hepatitis C in St. Petersburg residents. In: *Molekulyarnaya Diagnostika. 2014: Sbornik Trudov VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem.* vol 1: 120. (in Russian)
- Karandashova I.V., Dolgin V.A., Neverov A.D., Chulanov V.P. The prevalence of different genotypes IL28B among healthy subjects and patients with chronic hepatitis C in Moscow. In: *Molekulyarnaya Diagnostika. 2014: Sbornik Trudov VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem.* vol 1: 149. (in Russian)

Поступила 01.09.2016

Принята в печать 15.11.2016

#### Сведения об авторах:

**Моренец Татьяна Михайловна**, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, канд. мед. наук; **Книжник Татьяна Александровна**, врач-бактериолог микробиологической лаб. ГБУЗ СКИБ МЗ КК; **Еремина Галина Анатольевна**, зав. микробиологической лаб. ГБУЗ СКИБ МЗ КК;

**Городин Владимир Николаевич**, доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ СКИБ МЗ КК.

© МОШКОВА Д.Ю., АВДЕЕВА М.Г., 2016  
УДК 616.511-022:579.834.114]-06:616.8]-037

Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЕ ИКСОВОДОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 204

*Цель исследования – прогнозирование степеней риска развития неврологических осложнений у взрослых больных эритемной формой клещевого боррелиоза для своевременного назначения этиотропной и патогенетической терапии. Материалы и методы. Наблюдали 46 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ г. Краснодара в 2013–2014 гг. с диагнозом: иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма. Острое течение наблюдали у 41 (89,1%) пациента, подострое – у 2 (4,4%), хроническое – у 3 (6,5%). В динамике заболевания исследован уровень провоспалительного цитокина интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ). Результаты. Средний возраст заболевших составил  $41,1 \pm 1,83$  года, преобладали женщины (63%). У 31% обследованных наблюдали симптомы поражения нервной системы. С первой недели заболевания отмечено достоверное повышение уровня ИФН- $\gamma$ , которое сохраняется при подостром и хроническом течении заболевания. Средний уровень ИФН- $\gamma$  в группе больных с признаками поражения центральной и периферической нервной системы составил  $64,8 \pm 14,19$  пг/мл и был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) среднего показателя у больных без признаков поражения нервной системы ( $28,5 \pm 3,4$  пг/мл). Установлена положительная ассоциативная связь частоты поражения нервной системы с уровнем повышения ИФН- $\gamma$ . Среди пациентов с уровнем ИФН- $\gamma \geq 20$  пг/мл признаки поражения нервной системы регистрировали в 50% случаев. Определены степени риска развития неврологических осложнений у больных клещевым боррелиозом: при уровне ИФН- $\gamma$  в пределах 20–34,99 пг/мл прогнозируют риск 1-й степени (12,5%), при уровне 35–79,99 пг/мл – риск 2-й степени (45%), при уровне выше 80 пг/мл – риск 3-й степени (100%). Заключение. Определение уровня ИФН- $\gamma$  позволяет повысить точность и своевременность диагностики неврологических осложнений клещевого боррелиоза, что важно для прогноза течения заболевания и назначения лечения.*

**Ключевые слова:** иксодовый клещевой боррелиоз; ИФН- $\gamma$ ; прогноз; нервная система.

**Для цитирования:** Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г. Прогнозирование риска развития неврологических осложнений при эритемной форме иксодового клещевого боррелиоза. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21 (6): 341–346. DOI: 10.17816/EID40942

Moshkova D. Yu., Avdeeva M. G.

PREDICTING THE RISK OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN THE ERYTHEMAL FORM OF IXODES LYME DISEASE

Kuban State Medical University, 204, Sedina str., 350063, Krasnodar, Russian Federation

**The aim.** The prediction of risk degrees of neurological complications in adult patients with erythematous form of borreliosis for the timely appointment of causal and pathogenetic therapy.

**Materials and methods.** We observed 46 patients hospitalized in infectious hospital in Krasnodar in 2013–2014, with a diagnosis of Ixodes tick-borne Lyme disease, erythematous form, acute course was observed in 41 (89.1%) person, subacute - in 2 (4.4%), chronic - 3 (6.5%). In the course of the disease there was studied the level of pro-inflammatory cytokine IFN- $\gamma$ .

**Results.** The average age of patients was  $41.1 \pm 1.83$  years, among them women (63%) dominated. In 31% of patients there were observed symptoms of the damage of the nervous system. From the first week of the disease there was noted a significant increase in the level of IFN- $\gamma$ , which persisted both in the subacute and chronic course of the disease. The average level of IFN- $\gamma$  in patients with signs of the damage of the central and peripheral nervous system accounted for  $64.8 \pm 14.19$  pg/ml being significantly higher ( $P < 0.05$ ) than average level in patients without signs of the damage of the nervous system:  $28.5 \pm 3.4$  pg/ml. The positive association is established between the frequency of lesions of the nervous system and the increase in levels of IFN- $\gamma$ . Among patients with a level of IFN- $\gamma \geq 20.0$  pg/ml symptoms of the damage of the nervous system were recorded in 50% of cases. The degrees of neurological complications risk in patients with tick-borne Lyme disease are determined: the IFN- $\gamma$  level of 20.0–34.99 pg/ml predicted the risk of 1 degree (12.5%), level of 35.0–79.99 pg/ml - the risk of 2 degree (45%), the level higher than 80.0 pg/ml - the risk of 3 degree (100%).

**Conclusion.** The use of the determination of the IFN- $\gamma$  level can increase the accuracy and provide the timeliness of diagnosis of neurological complications in Lyme borreliosis cases, that is important for the prognosis and treatment of the disease.

**Keywords:** Ixodes Lyme disease; IFN- $\gamma$ ; prediction; nervous system.

**For citation:** Moshkova D. Yu., Avdeeva M. G. Predicting the risk of neurological complications in the erythematous form of Ixodes Lyme disease. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal).* 2016; 21(6): 341–346. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40942

**For correspondence:** Marina G. Avdeeva, MD, PhD, DSci., professor, head of the Department of infectious diseases and phthisiopulmonology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: avdeevam@mail.ru

**Information about authors:**

*Avdeeva M.G.*, <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

Received 18.03.2016

Accepted 15.11.2016

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – широко распространенное природно-очаговое заболевание, описанное более 100 лет назад под различными названиями (в Европе – эритема Афрелиуса) и выделенное в отдельную нозологическую форму после открытия в 1982 г. возбудителя. В настоящее время ИКБ – группа полиэтиологических зоонозных инфекций, относящихся к спирохетозам, передающихся через укусы иксодовых клещей и характеризующихся склонностью к затяжному и хроническому течению с поражением кожи, сердца, нервной системы и суставов [1, 2].

Преимущественное поражение нервной системы, наблюдаемое в ряде случаев, позволило выделить отдельную форму нейроборрелиоза, проявляющуюся как острым, так и хроническим течением. В то же время нарушения со стороны нервной системы могут осложнять течение типичной эритемной формы заболевания [3]. В острый период ИКБ описаны поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде энцефалопатий, менингитов и менингоэнцефалитов, а также периферической нервной системы в виде полинейропатий [4]. Течение нейроборрелиоза может быть медленно прогрессирующим или быстрым и неблагоприятным [4, 5]. Описан ранний рецидив нейроборрелиоза со смертельным исходом [6]. Предполагают, что боррелии могут быть триггером в развитии демиелинизирующего процесса, что приводит к трудностям дифференциальной диагностики нейроборрелиоза и рассеянного склероза [7]. Установлено, что после перенесенного ИКБ длительно сохраняются астеновегетативные нарушения, боррелиозная энцефалопатия и энцефаломиелиты [8]. Поражение ЦНС не всегда проявляется воспалительными изменениями спинномозговой жидкости, а при ее исследовании в поздние периоды болезни возможны отрицательные результаты ПЦР на боррелии. Это существенно затрудняет специфическую диагностику поражения ЦНС и прогноз формирования хронического течения.

В настоящее время четко не определены патогенетические механизмы хронизации заболевания при вовлечении в патологический процесс нервной системы, не разработаны критерии прогноза развития неврологических осложнений. Среди причин разнообразной неврологической симптоматики предполагают развитие васкулита, нарушение церебральной гемодинамики [9], повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [10].

Описанные иммунологические особенности поражения нервной системы при хроническом нейроборрелиозе характеризуются увеличением уровня IgG и циркулирующих иммунных комплексов [11]. Известно, что важную роль в развитии воспалительного процесса играют мононуклеары и вырабатываемые ими провоспалительные и противовоспалительные цитокины [12]. Функциональное состояние этих клеток во многом определяет исход заболевания [13]. Местный иммунитет в ЦНС обусловлен моноцитами, макрофагами, дендритными клетками [14]. Именно клетки нейроглии – НК-клетки и дендритные клетки синтезируют цитокины, в частности интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ) [15].

В ряде исследований, проведенных у детей с клинической картиной ИКБ, показано изменение уровня ИФН- $\gamma$  в разгаре заболевания и на фоне проводимого этиотропного лечения. В настоящее время не исследовано состояние цитокинового статуса у взрослых больных с неврологическими осложнениями, отсутствует возможность раннего прогнозирования поражений нервной системы и степеней риска.

Цель настоящего исследования – прогнозирование степеней риска развития неврологических осложнений у взрослых больных эритемной формой клещевого боррелиоза для своевременного назначения этиотропной и патогенетической терапии.

### Материалы и методы

Исследован цитокиновый статус у 46 больных эритемной формой ИКБ, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ г. Краснодара в 2013–2014 гг. в разные периоды заболевания. Среди больных преобладали женщины (63%). Пациенты поступали в среднем на  $16,6 \pm 2,82$  день заболевания, при подостром течении – на 100–120-й день, при хроническом – спустя год и более. Диагноз эритемной формы ИКБ поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных и подтвержден серологическим методом ИФА с определением IgM и IgG к боррелиям.

Количественное определение ИФН- $\gamma$  проводили иммуноферментным методом с помощью набора ЦИТОКИН (С.-Петербург). Набор представляет собой комплект, основные реагенты которого – моноклональные антитела к ИФН- $\gamma$ , сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител

с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИФН- $\gamma$  в известных концентрациях.

На 1-й стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имевшийся в образцах ИФН- $\gamma$  связывался с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляли отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы цитокина взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3-й стадии связавшийся конъюгат № 1 взаимодействовал при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали добавлением раствора стоп-реагента – 0,1 N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце ИФН- $\gamma$ .

Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации ИФН- $\gamma$  проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Все клинические и лабораторные данные обрабатывали методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей при помощи критерия Стьюдента. Оценку результатов проводили с использованием статистических приемов для малых выборок. Статистическая обработка полученных материалов проведена с определением критерия достоверности ( $p$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

У обследованных пациентов с эритемной формой клещевого боррелиоза средний уровень ИФН- $\gamma$  был достоверно выше нормы и составлял  $106,8 \pm 37,62$  пг/мл, при этом индивидуальные значения показателя имели существенный разброс – от 8,93 до 1438,0 пг/мл.

При анализе клинического течения заболевания у 31,1% больных выявлены симптомы поражения нервной системы. Выраженный астеновегетативный синдром наблюдали у 3 (28,6%), цефалгию – у 42,9%, цервикобрахиалгию, цервикокраниалгию, миофасцилярный синдром, полинейропатию ко-

нечностей и вестибулопатию – у 7,1% больных, у одного больного имел место менингизм.

Средний уровень ИФН- $\gamma$  в группе больных с признаками поражения центральной и периферической нервной системы составил  $64,8 \pm 14,19$  пг/мл и был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) среднего показателя у больных без признаков поражения нервной системы ( $28,54 \pm 3,40$  пг/мл).

При умеренном повышении уровня ИФН- $\gamma$  ( $< 20$  пг/мл) в клинической картине заболевания преобладали местные проявления, соответствующие ранней локализованной инфекции, симптомов поражения нервной системы не было. Клинические признаки поражения центральной и периферической нервной системы разной интенсивности наблюдали только среди пациентов с более значительным повышением уровня ИФН- $\gamma$ . Нами установлена положительная ассоциативная связь частоты поражения нервной системы с уровнем повышения ИФН- $\gamma$ . Среди пациентов с уровнем ИФН- $\gamma \geq 20$  пг/мл признаки поражения нервной системы регистрировали в 50% случаев.

Сопоставление уровня ИФН- $\gamma$  с частотой развития неврологических осложнений позволило определить степень риска развития последних у больных клещевым боррелиозом, поскольку у здоровых лиц этот показатель не отличался от нормы. В группе пациентов с уровнем ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови в пределах 20–34,99 пг/мл признаки поражения нервной системы встречали у 12,5%, в группе больных с уровнем ИФН- $\gamma$  35–79,99 пг/мл – у 45%, а при уровне ИФН- $\gamma \geq 80$  пг/мл – у 100% пациентов.

Таким образом, при определении в пробе периферической крови больного в острой фазе заболевания уровня ИФН- $\gamma$  в пределах 20–34,99 пг/мл прогнозируют риск развития неврологических осложнений 1-й степени, при 35–79,99 пг/мл – риск 2-й степени, при значениях выше 80 пг/мл – риск 3-й степени (см. таблицу).

Клиническое значение определения уровня ИФН- $\gamma$  хорошо иллюстрируют следующие примеры течения клещевого боррелиоза.

### Пример 1

Больной П., 74 года. Предварительный диагноз: боррелиоз, эритемная форма, средней степени тяжести. Поступил в клинику на 44-й день заболевания с жалобами на общую слабость, недомогание, боли в коленном и тазобедренном суставах слева, парестезии, онемение кожи левого бедра и нижней трети живота слева. При поступлении состояние больного средней степени тяжести. Кожный покров обычной окраски, на коже внутренней поверхности левого бедра в месте присасывания клеща имеется эритема диаметром до 12 см. Менингеальных знаков нет. Суставы при осмо-

**Степень риска развития неврологических осложнений у больных эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза**

Параметр	Контроль	Пациенты с клещевым боррелиозом и уровнем ИФН-γ ≥ 20, пг/мл		
		риск 1	риск 2	риск 3
Число обследованных лиц	10	8	11	7
Интервал значений ИФН-γ, пг/мл	4,2–9,6	20,0–34,99	35,0–79,99	≥ 80,0
Число лиц с неврологической симптоматикой	0	1	5	7
Частота развития неврологической симптоматики, %	0	12,5	45	100

тре не изменены, кожа над ними обычного цвета, припухлости нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 48 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размер печени по Курлову – 10 x 9 x 8 см. Селезенка пальпации недоступна.

В общем анализе крови: лейкоциты  $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 18 мм/ч. Рентгенологически выявлен артрит коленного и тазобедренного суставов. Заключение невролога – радикулоневрит L<sub>II-III</sub> слева. Диагноз поставлен на основании обнаружения IgM и IgG к боррелиям в крови методом ИФА. Уровень ИФН-γ на 49-й день заболевания 23,81 пг/мл, что соответствует 1-й степени риска.

Окончательный диагноз: боррелиоз, эритемная форма, стадия ранней диссеминированной инфекции. Осложнения: артрит коленного и тазобедренного суставов; радикулоневрит L<sub>II-III</sub> слева.

Назначена этиотропная терапия: цефтриаксон 2 г/сут в течение 14 дней.

**Пример 2**

Больная С., 30 лет. Предварительный диагноз: боррелиоз, эритемная форма. Поступила в клинику на 110-й день заболевания с жалобами на общую слабость, бессонницу, онемение верхних и нижних конечностей (больше слева), боли в мелких суставах кистей рук. В анамнезе – присасывание клеща 4 мес назад, после чего у больной отмечено повышение температуры тела до 39°C, появилось несколько кольцевидных высыпаний около 15 см в диаметре. С диагнозом многоформная экссудативная эритема проходила лечение глюкокортикоидами у дерматолога. Антибиотикотерапию не проводили. В последующем больная стала отмечать боли в суставах верхних конечностей, онемение кончиков пальцев. Проходила обследование и лечение в неврологическом центре. При МРТ головного мозга установлена картина, подозрительная на демиелинизирующее заболевание головного мозга; при МРТ спинного мозга – картина дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника. При обследовании на боррелиоз в крови методом ИФА обнаружен

IgG. До поступления в стационар этиотропную терапию больная не получала.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести за счет интоксикации и неврологической симптоматики. Кожный покров обычной окраски, эритема отсутствует. Ригидность затылочных мышц сомнительная. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 75 в 1 мин, АД 120/75 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размер печени по Курлову – 10 x 9 x 8 см, селезенка пальпации недоступна.

В общем анализе крови: лейкоциты  $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 8 мм/ч. Анализ спинномозговой жидкости в пределах нормы, РНК *Borrelia* методом ПЦР не обнаружена. Методом ИФА крови обнаружены антитела к боррелиям: IgM – сомнительны, IgG – положительны. Уровень ИФН-γ на 110-й день заболевания 1438 пг/мл.

Окончательный диагноз: боррелиоз, подострое течение, диссеминированная форма с поражением суставов и ЦНС, средней степени тяжести.

Назначена этиотропная терапия: цефтриаксон 2 г/сут в течение 21 дня.

**Обсуждение**

Всем пациентам с высоким уровнем ИФН-γ, помимо патогенетической терапии с включением сосудисто-метаболических препаратов, была проведена этиотропная терапия препаратами цефалоспоринового ряда, проникающими через гематоэнцефалический барьер, длительностью 10–14–21 сут, что позволило предотвратить дальнейшее поражение нервной системы. В последнем случае (пример 2) у пациентки с высоким уровнем ИФН-γ из-за поздней диагностики заболевания не проведена своевременная адекватная терапия, в результате чего развились тяжелые органические поражения ЦНС в виде демиелинизирующего заболевания головного мозга. При этом уровень ИФН-γ сохранялся на высоких значениях до 4-го месяца заболевания.

В ряде исследований, проведенных у детей с клинической картиной ИКБ, показано клиническое значение ИФН-γ. Widhe Mona и соавт.[16]

определяли клетки, вырабатывающие ИФН- $\gamma$  в спинномозговой жидкости и периферической крови детей, и установили, что число клеток, вырабатывающих ИФН- $\gamma$ , было повышено у детей с нейроборрелиозом и подозрением на нейроборрелиоз по сравнению с контрольной группой. S.A. Pancewich и соавт. [17], изучая динамику ИФН- $\gamma$  в спинномозговой жидкости у больных нейроборрелиозом на фоне антибактериальной терапии, установили, что она приводит к снижению уровня ИФН- $\gamma$ . Т.В. Попонникова и соавт. [18] при изучении динамики провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  у детей с менингитами и менингоэнцефалитами установила, что наиболее существенно изменялся уровень ИФН- $\gamma$ .

Полученные нами результаты подтверждают участие ИФН- $\gamma$  в развитии неврологической симптоматики при клещевом боррелиозе. Повышение уровня ИФН- $\gamma$  происходит не только при нейроборрелиозе, сопровождающимся развитием менингита и менингоэнцефалита, как было показано ранее [16–18], но и при эритемной форме заболевания. В последнем случае повышенный уровень ИФН- $\gamma$  указывает на вовлечение в процесс периферической или ЦНС. Определение риска развития неврологических осложнений эритемной формы ИКБ способствует незамедлительному назначению этиотропной и патогенетической терапии.

## Выводы

Определение уровня ИФН- $\gamma$  позволяет повысить точность и своевременность диагностики неврологических осложнений клещевого боррелиоза, что важно для прогноза течения заболевания и назначения лечения. Диагностику осуществляют сразу при поступлении в клинику на основании определения уровня ИФН- $\gamma$ . Риск 1-й степени установлен при уровне ИФН- $\gamma$  в пределах 20–34,99 пг/мл, риск 2-й степени – при уровне 35–79,99 пг/мл, риск 3-й степени – при уровне более 80 пг/мл (приоритетная справка на изобретение № 2015149586 от 18.11.2015 г.).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы)*. СПб.: Фолиант; 2000.
2. Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажная Л.П., Городин В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (1): 4–11.
3. Блажная Л.П., Авдеева М.Г., Городин В.Н., Арапова Д.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика нейроборрелиоза

за в Краснодарском крае. В кн.: *Материалы 6-й Научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии»*. Краснодар; 2011: 26–7.

4. Бондаренко А.П., Ежова О.А., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Фурсова Е.А., Кропанев А.В. Поражение периферической нервной системы при Лайм-боррелиозе в Кировской области. *Инфекционные болезни*. 2010; 8 (прил. 1: Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням): 44.
5. Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю. Цитокиновый профиль в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей. *Журн. неврол. и психиатр.* 2010 (5): 9–12.
6. Галюков И.А., Василенко Ф.И., Липидус М.С., Аночин А.С. Ранний рецидив нейроборрелиоза с летальным исходом. *Арх. пат.* 2010; (2): 36–7.
7. Спирин Н.Н., Баранова Н.С., Фадеева О.А., Пахомова Ю.А., Степанов И.О., Шипова Е.Г. и др. Дифференциальная диагностика поздних форм нейроборрелиоза с поражением центральной нервной системы. *Журн. неврол. и психиатр.* 2012; (9): 34–9.
8. Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Петракова Л.С. Постинфекционная астения у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*. 2015 (1): 326.
9. Галюков И.А. Особенности церебральной гемодинамики в остром периоде клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза. *Вестник Челябинского государственного педагогического университета*. 2009; (12): 310–8.
10. Конькова-Рейдман А.Б. Изучение динамики содержания нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и ликворе больных клещевыми нейроинфекциями. Материалы 4 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*. 2012: 194.
11. Бондаренко А.П., Ежова О.А., Тихомолова Е.Г. Аббасова С.В. Иммунологические особенности поражения нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе. Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*. 2009; (1): 32.
12. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / Под ред. проф. М.Т. Абидова. Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Е»; 2010: 328.
13. Авдеева М.Г., Бондаренко И.Н. Оксид азота сыворотки крови как дополнительный критерий оценки течения лептоспироза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; (11): 50–1.
14. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2002; 2 (3): 68–71.
15. Никифоров В.В., Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Ерофеева М.К. и др. Возможность использования интерферона- $\gamma$  при гриппозной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (3): 11–5.
16. Widhe Mona, Skogman Barbro Hedin, Jarefors S., Eknefelt M., Eneström G., Nordwall M. et al. Up-regulation of Borrelia-specific IL-4- and IFN- $\gamma$ -secreting cells in cerebrospinal fluid from children with Lyme neuroborreliosis. *Int. Immunol.* 2005; 17 (10): 1283–91.
17. Pancewicz S.A., Kondrusik M., Zajkowska J., Grygorczuk S. Concentrations of pro-inflammatory cytokines IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12 and IL-15 in serum and cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis undergoing antibiotic treatment. *Pol. Merkur. Lek.* 2007; (130): 275–9.
18. Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф., Галиева Г.Ю. *Клещевые нейроинфекции у детей: Методические рекомендации*. СПб.: Тактик-Студио; 2010.

## REFERENCES

- Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. *Lyme borreliosis (Ixodes Tick Borreliosis)*. [Laym-borrelioz (Iksodovyye kleshchevye borreliozy)]. St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian)
- Avdeeva M.G., Moshkova D.Ju., Blazhnyaya L.P., Gorodin V.N., Zotov S.V., Vanyukov A.A. et al. Clinical and epidemiological characteristics of Lyme-borreliosis in Krasnodar region. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2014; (1): 4–11. (in Russian)
- Blazhnyaya L.P., Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Arapova D.Yu. Clinical and epidemiological characteristics of neuroborreliosis in Krasnodar region. In: *Materials of the 6-th Scientific-practical Conference of Southern Federal District with International Participation "Topical Issues of Infectious Diseases"*. Krasnodar; 2011: 26–7. (in Russian)
- Bondarenko A.P., Ezhova O.A., Abbasova S.V., Tihomolova E.G., Fursova E.A., Kropanev A.V. Disorders of the peripheral nervous system in Lyme disease in Kirov region. *Infektsionnye bolezni.* 2010; 8 (pril. 1: *Materials of the 2nd Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases*): 44. (in Russian)
- Poponnikova T.V., Bedareva T.Yu., Vakhrameeva T.N., Galieva G.Yu. Cytokine profile in the acute period of tick neuroinfections in children. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr.* 2010; (5): 9–12. (in Russian)
- Galyukov I.A., Vasilenko F.I., Lapidus M.S., Anochin A.S. Early relapse of neuroborreliosis with death. *Arkh. pat.* 2010; (2): 36–7. (in Russian)
- Spirin N.N., Baranova N.S., Fadeeva O.A., Pakhomova Yu.A., Stepanov I.O., Shipova E.G. et al. Differential diagnosis of late forms of neuroborreliosis with central nervous system lesions. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr.* 2012; (9): 34–9. (in Russian)
- Sumlivaya O.N., Vorob'eva N.N., Naumova L.M., Petrakova L.S. Postinfectious asthenia in convalescents of Lyme disease. *Materials of the 7th Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases. Infektsionnye bolezni.* 2015; (1): 326. (in Russian)
- Galyukov I.A. Special cerebral hemodynamics in acute period of tick borne encephalitis and Lyme disease. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* 2009; (12): 310–8. (in Russian)
- Kon'kova-Reydmann A.B. Study of the dynamics of neurospecific enolase in blood serum and cerebrospinal fluid of patients with tick-borne neuroinfections. *Materials of the 4th Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases. Infektsionnye bolezni.* 2012: 194. (in Russian)
- Bondarenko A.P., Ezhova O.A., Tihomolova E.G., Abbasova S.V. Immunological features of the nervous system in patients with chronic Lyme disease. *Materials of the 1st Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases. Infektsionnye bolezni.* 2009; (1): 32. (in Russian)
- Infection and Systemic Inflammatory Response. [Infektsionnyy protsess i sistemnyy vospalitel'nyy otvet]* / Ed. M.T. Abidov. Nal'chik: OOO "Poligrafservis i T"; 2010. (in Russian)
- Avdeeva M.G., Bondarenko I.N. Nitric oxide in blood serum as an additional criterion of the leptospirosis score. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2006; (11): 50–1. (in Russian)
- Anan'eva L.P. Lyme disease, or Ixodes tick borne borreliosis. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya.* 2002; 2 (3): 68–71. (in Russian)
- Nikiforov V.V., Sologub T.V., Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Erofeeva M.K. et al. The opportunity of using interferon- $\gamma$  in influenza infection. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2015; 20 (3): 11–5. (in Russian)
- Widhe Mona, Skogman Barbro Hedin, Jarefors S., Eknefelt M., Eneström G., Nordwall M. et al. Up-regulation of Borrelia-specific IL-4- and IFN- $\gamma$ -secreting cells in cerebrospinal fluid from children with Lyme neuroborreliosis. *Int. Immunol.* 2005; 17 (10): 1283–91.
- Pancewicz S.A., Kondrusik M., Zajkowska J., Grygorczuk S. Concentrations of pro-inflammatory cytokines IFN-gamma, IL-6, IL-12 and IL-15 in serum and cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis undergoing antibiotic treatment. *Pol. Merkur. Lek.* 2007; (130): 275–9.
- Poponnikova T.V., Fedoseeva I.F., Galieva G.Yu. *Tick Borne Neuroinfections in Children: Guidelines [Kleshchevye neyroinfektsii u detey: Metodicheskie rekomendatsii]*. St. Petersburg: Taktik-Studio; 2010. (in Russian)

Поступила 18.03.2016

Принята в печать 15.11.2016

**Сведения об авторах:**

**Можкова Дарья Юрьевна**, очный аспирант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016  
УДК 579.843.1:579.25].083.1

Захарова И.Б., Кузюткина Ю.А., Подшивалова М.В., Замарин А.А., Топорков А.В., Викторов Д.В.

## ДЕТЕКЦИЯ И АНАЛИЗ ИНТЕГРАТИВНЫХ КОНЪЮГАТИВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ШТАММАХ *VIBRIO* spp., ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия

*В настоящей работе установлено присутствие интегративных конъюгативных элементов (ICEs) семейства SXT/R391 в штаммах Vibrio spp., выделенных из воды открытых водоемов на территории Волгоградской области в период 2003–2014 г. В составе ICEs штаммов V. cholerae non-O1/non-O139 серогрупп идентифицированы гены резистентности к триметоприму (dfr18), стрептомицину (strB), сульфаметаксазолу (sulII). У ICEs штаммов Vibrio spp., не относящихся к виду V. cholerae, обнаружен другой вариант гена дигидрофолатредуктазы – dfrA1, локализованный вне кластера. Полученные результаты показывают, что штаммы водной вибриофлоры могут быть потенциальными резервуарами генов резистентности.*

**Ключевые слова:** *Vibrio spp.; интегративные конъюгативные элементы; ICE; гены резистентности.*

**Для цитирования:** Захарова И.Б., Кузюткина Ю.А., Подшивалова М.В., Замарин А.А., Топорков А.В., Викторов Д.В. Детекция и анализ интегративных конъюгативных элементов в штаммах *Vibrio* spp., выделенных на территории Волгоградской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (6): 347-351. DOI: 10.17816/EID40944

Zakharova I.B., Kuzutina Yu.A., Podshivalova M.V., Zamarin A.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V.

DETECTION AND ANALYSIS OF INTEGRATIVE CONJUGATIVE ELEMENTS IN O VIBRIO SPP. STRAINS, ISOLATED IN THE VOLGOGRAD REGION

*Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, Golubiskaya str., Volgograd, 400012, Russian Federation*

*The presence of integrative conjugative elements (ICEs) of SXT/R391 family in different Vibrio species isolated from natural water sources in the Volgograd region in 2003 – 2014 was established. Trimethoprim (dfr18), streptomycin (strB) and sulfametoxazol (sulII) resistance genes were detected in ICEs pattern of in V. cholerae non-O1/non-O139 strains. In Vibrio spp. ICEs strains not referred to V. cholerae type there was detected another variant of dihydrofolate reductase gene - dfrA1 localized outside the main resistance cluster. The obtained results indicate to that aqueous Vibrio spp. strains may be potential reservoir of resistance genes.*

**Key words:** *Vibrio spp.; integrative conjugative elements (ICEs); resistance genes.*

**For citation:** Zakharova I.B., Kuzutina Yu.A., Podshivalova M.V., Zamarin A.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V. Detection and analysis of integrative conjugative elements in *Vibrio* spp. strains, isolated in the Volgograd region. *Epidemiology and Infectious Diseases* (Russian journal). 2016; 21(6): 347-351. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40944

**For correspondence:** *Irina B. Zakharova*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Genomics and Proteomics of the Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, Golubiskaya str., Volgograd, 400012, Russian Federation. E-mail: zib279@gmail.com

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

Received 14.07.2016

Accepted 15.11.2016

Представители рода *Vibrio* широко распространены в морских средах и пресноводных водоемах. Возможность вибрионов занимать различные ниши обитания – свидетельство их высокого адаптационного потенциала [1]. Важный фактор в этом процессе у вибрионов – горизонтальный перенос генов, представляющий собой механизм передачи ДНК из одной бактериальной клетки в другую без необходимости деления клеток [2–4]. Привне-

сенная ДНК интегрирует в геном реципиента как путем гомологичной рекомбинации, так и посредством мобильных генетических элементов [5], что обеспечивает ее стабильное наследование.

Ранее считали, что детерминанты резистентности к антибиотикам имеют у вибрионов исключительно внехромосомную локализацию. Однако в 1992 г. во время крупной вспышки холеры в Индии в клиническом изоляте *V. cholerae* MO10 новой O139 серогруппы обнаружен хромосомный конъюгативный генетический элемент, названный SXT<sup>MO10</sup>, на котором были локализованы гены резистентности к сульфаметаксазолу (Su), триметоприму (Tm), хлорамфениколу (Cm) и стрептомицину (Sm) [6].

**Для корреспонденции:** *Захарова Ирина Борисовна*, канд. биол. наук, зав. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: zib279@gmail.com



В настоящее время для идентифицированных до 2006 г. интегративных конъюгативных элементов (ICE) используют устоявшиеся названия, а для вновь описываемых элементов данного типа принята универсальная номенклатура: префикс ICE, аббревиатура вида происхождения элемента, три буквы названия страны выделения и количество генов резистентности [7].

Консервативные последовательности ICEs представлены генами, участвующими в интеграции/вырезании, конъюгативном переносе и регуляторных процессах. Кроме того, все известные ICEs содержат варибельную ДНК, придающую элементспецифические свойства. Среди функций, кодируемых в варибельной ДНК ICEs, – устойчивость к антибиотикам и тяжелым металлам, регулирование образования биопленки и подвижности [7]. Кроме того, гены варибельной ДНК, по-видимому, участвуют в модификации ДНК, рекомбинации и репарации, кодируя разнообразные системы рестрикции-модификации, геликазы и эндонуклеазы. Такие гены могут обеспечивать защиту от инвазий чужеродных ДНК, в том числе фаговой инфекции, и/или содействовать целостности генома ICE в процессе его конъюгативной передачи [8].

ICEs семейства SXT/R391 широко распространены в штаммах рода *Vibrio*, выделенных как от больных, так и из воды открытых водоемов и обычно ассоциированы с мультирезистентностью к целому ряду антибактериальных препаратов [9]. Ранее нами было показано наличие различных типов SXT в составе геномов штаммов *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп, выделенных в 1990-е годы на территории Волгоградской области [10]. Известно, что многие виды рода *Vibrio* могут служить источником для холерных вибрионов новых, ранее не встречаемых у них комбинаций генов устойчивости к антимикробным соединениям [4]. В связи с этим было логично оценить распространенность данных генетических элементов среди

автохтонной вибриофлоры региональных открытых водоемов.

### Материалы и методы

В работе исследованы 136 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 серогрупп (из них три клинических изолята) и 43 штамма *Vibrio* spp., не относящихся к виду *V. cholerae*, выделенных на территории Волгоградской области в период 2003–2014 гг. Культуры выращивали на щелочном агаре (pH 7,8) при 37°C в течение 18–20 ч. Выделение ДНК проводили методом протеиназного лизиса [11]. Праймеры, использованные в работе, представлены в таблице.

Аmplификацию мишеней проводили:

в мультилокусном формате на амплификаторе C1000 (Bio-Rad) при параметрах: 95 °C – 3 мин, 35 циклов (94 °C – 1 мин, 60,4 °C – 1 мин, 72 °C – 1 мин), финальная элонгация при 72 °C – 10 мин;

в монолокусном формате: 95 °C – 3 мин, 35 циклов (94 °C – 30 с, T °C – 30 с, 72 °C – 30 с), 72 °C – 5 мин, где T – температура отжига праймеров (sulII F/R и strB F/R – 61,8 °C; dfr18 F/R – 60,4 °C; dfrA1 F/R – 57,8 °C).

Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле и визуализировали окрашиванием бромистым этидием.

### Результаты

Скрининг исследуемых штаммов на наличие в составе их геномов последовательностей ICEs с использованием праймеров SXT-F/SXT-B, специфичных гену интегразы *int* SXT, показал наличие искомого гена у 60 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 и у 25 штаммов *Vibrio* spp. Для дальнейшего анализа было отобрано 11 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139, резистентных к двум и более антибиотикам, и 5 штаммов *Vibrio* spp., выделенных из разных точек отбора воды (для штаммов этой группы антибиотикограмма предварительно не исследовали) и показавших в ПЦР-скрининге специфические ампликоны наибольшей интенсивности.

### Последовательности праймеров, использованных в работе

Праймер	Последовательность 5'–3'	Мишень (ссылка)
SXT-F	TTATCGTTTCGATGGC	Ген интегразы <i>int</i> SXT элемента (accession AF099172)
SXT-B	GCTCTTCTGTCCGTTT	
sulII-F	GTGCGATGAAGTCAGTCC	Ген устойчивости к сульфаметоксазолу <i>sulII</i> (accession AY034138)
sulII-R	GGGGCCAGATGTGATCGAC	
strB-F	CGCGATAGCTAGATCGCGTT	Ген устойчивости к стрептомицину <i>strB</i> (accession AY034138)
strB-R	GACTACCAGGCGACCGAAAT	
dfr18-F	CTGCCGTTTTCGATAATGTGG	Ген дигидрофолатредуктазы <i>dfr18</i> (accession AY034138)
dfr18-R	GGGTAAGACACTCGTCATGGG	
dfrA1-F	AGTTTACATCTGACAATGAGAACGTAT	Ген дигидрофолатредуктазы <i>dfrA1</i> (accession GQ463140)
dfrA1-R	ACCTTTTGCCAGATTTGGTA	

Молекулярное типирование обнаруженных интегративных элементов проводили путем анализа структуры локусов варибельной ДНК, несущих детерминанты резистентности к антибактериальным препаратам. Наличие генов резистентности в составе обнаруженных ICEs анализировали в форматах моно- и мультилокусной ПЦР с праймерами, специфичными к генам устойчивости к стрептомицину (*strB*), сульфаметоксазолу (*sulII*) и двум генам дигидрофолатредуктаз (*dfr18* и *dfrA1*). У всех исследованных штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 обнаружены фрагменты гена *dfr18* ожидаемого размера 389 п.н. (см. рисунок, *з*). Кроме того, у штаммов 233 и 298-13 выявлены специфические ампликоны (515 п.н.) с праймерами *strB* (см. рисунок, *в*), а у штаммов 18/841 и 34-1 – фрагменты гена *sulII* (626 п.н.) (см. рисунок, *а*). Среди всех исследованных штаммов *Vibrio* spp. единственный штамм 287-9 содержал ген резистентности к триметоприму *dfrA1* (ампликон размером 278 п.н.) (см. рисунок, *б*).

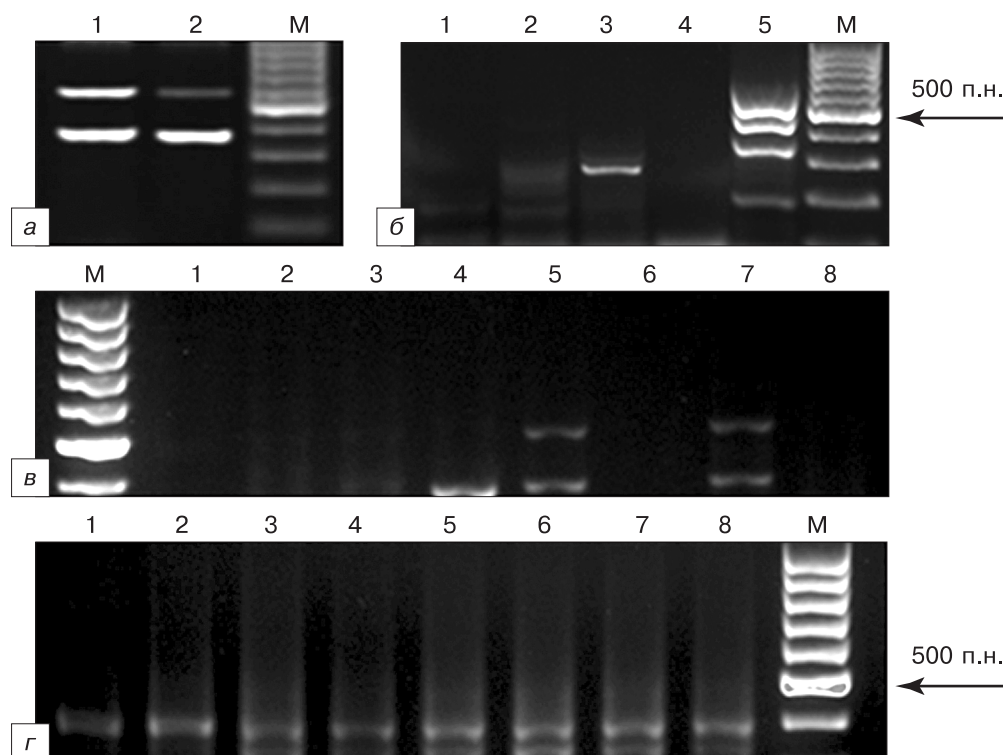
### Обсуждение

Варибельные последовательности ICEs размером в диапазоне 30–60 т.п.н. находятся в основном

в 5 горячих точках (HS, hot spot), обозначаемых HS<sub>1</sub>–HS<sub>5</sub>. Кроме того, некоторые ICEs также содержат варибельную ДНК, встроенную за пределами горячих точек, в четырех варибельных регионах (VR – variable region), обозначаемых VR I–VR IV [8].

Гены резистентности к антибиотикам сгруппированы вместе около 5'-конца элемента. Кластер генов резистентности к триметоприму (*dfr18*), хлорамфениколу (*floR*), стрептомицину (*strAB*) и сульфаметаксазолу (*sulII*) интегрирован в локус *rumB* ICE элемента и представляет собой транспозон-подобную структуру, в которой гены резистентности фланкированы генами транспозаз – варибельный регион VR III. Приведенный состав кластера генов резистентности характерен для ICEs типа SXT<sup>MO10</sup> [12]. У элементов типа SXT<sup>ET</sup> в кластере нет гена *dfr18*, а присутствует другой вариант гена дигидрофолатредуктазы – *dfrA1*, локализованный в HS<sub>3</sub> вне основного кластера генов антибиотикоустойчивости, а также имеется ген резистентности к канамицину (*kan*) в горячей точке HS<sub>5</sub> [12, 13].

Анализ варибельного региона VR III обнаруженных ICEs *V. cholerae* non-O1/non-O139 показал наличие интегрированного в локус *rumB* частич-



Амплификация фрагментов генов резистентности в составе ICEs. Мультилокусная ПЦР с праймерами *sulII* F/R (626 п.н.), *strB* F/R (515 п.н.), *dfr18* F/R (389 п.н.) и *dfrA1* F/R (278 п.н.).

*а*: 1 – *V. cholerae* non-O1/O139 34-1; 2 – *V. cholerae* non-O1/O139 18/841; М – ДНК-маркер (100–1000 п.н.).

*б*: 1 – *Vibrio* spp. 270; 2 – *Vibrio* spp. 287-1; 3 – *Vibrio* spp. 287-9; 4 – *Vibrio* spp. 290-5; 5 – *V. cholerae* O139 B191 (в качестве контроля); М – ДНК-маркер (100–1000 п.н.).

Монолокусная ПЦР с праймерами *strB* F/R (*в*) и *dfr18* F/R (*г*): 1 – *V. cholerae* non-O1/O139 127; 2 – *V. cholerae* non-O1/O139 135; 3 – *V. cholerae* non-O1/O139 162; 4 – *V. cholerae* non-O1/O139 174; 5 – *V. cholerae* non-O1/O139 233; 6 – *V. cholerae* non-O1/O139 270-1; 7 – *V. cholerae* non-O1/O139 298-13; 8 – *V. cholerae* non-O1/O139 305-3; М – ДНК-маркер (100–1000 п.н.).

но deletированного кластера резистентности. Мы идентифицировали три варианта состава кластера: у 7 штаммов (127, 135, 162, 174, 270-1, 305-9 и 982) он был представлен только геном резистентности к триметоприму *dfr18*, у двух штаммов (233 и 298-13) присутствовали детерминанты устойчивости к стрептомицину (*strB*) и триметоприму (*dfr18*), в двух штаммах (18/841 и 34-1) – *dfr18* и *sullI*. Известно, что *dfr18* специфичен для штаммов *V. cholerae* O139, в то время как *dfrA1* специфичен для *V. cholerae* O1 el-Tor [13], т. е. описываемые ICEs штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 относятся к типу SXT<sup>MO10</sup>. Ни в одном из ICEs исследованных штаммов *Vibrio* spp. кластера генов резистентности в составе VR III обнаружено не было. Известно, что его наличие не является маркерным признаком ICEs семейства SXT/R391. Так, ранее описаны элементы этого семейства – ICEVchMex1 из штамма *V. cholerae* неопределенной серогруппы, ICEVchHKO1 *V. cholerae* O139, ICEVflTha2 *V. fluvalis* V49 и ICEVvuTha1 *V. vulnificus* V268, в которых кластер резистентности отсутствовал [14, 12, 15]. Однако в ICE штамма *Vibrio* spp. 287–9 мы обнаружили вставку в HS<sub>3</sub>, содержащую ген резистентности к триметоприму *dfrA1*, характерный для SXT<sup>ET</sup> штаммов *V. cholerae* O1.

Интересно отметить, что из 24 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139, выделенных в период 2003–2007 гг., только два (18/841 и 34-1) имели в составе генома интегративные конъюгативные элементы SXT<sup>MO10</sup>-типа с частично deletированными кластерами антибиотикорезистентности. В то же время среди штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139, выделенных через 10 лет, более 50% содержали ICEs также SXT<sup>MO10</sup>-типа, но с иными вариантами состава кластера генов резистентности.

Таким образом, полученные результаты дают основание сделать вывод о присутствии и достаточно быстром распространении среди видов вибриофлоры региональных открытых водоемов интегративных конъюгативных элементов семейства SXT/R391. Выявленная мозаичность структуры ICEs свидетельствует о высокой степени генетической изменчивости данных структурных элементов генома вибрионов, а также их потенциальной роли в формировании новых, адаптивно значимых генотипов микроорганизмов. Известно, что штаммы *V. cholerae* non-O1/non-O139 могут служить источником для вибрионов эпидемически значимых серогрупп новых, ранее не встречаемых у них комбинаций генов устойчивости к антимикробным соединениям [4]. Ранее считали, что распространение генов резистентности – это их основная роль, однако в настоящее время очевидно, что ICEs могут быть посредником для передачи самого разнообразного набора функций, позволяющих бактериям быстро адаптироваться

к новым условиям окружающей среды и колонизировать новые ниши. Учитывая, что ICEs могут быть вовлечены в механизмы горизонтальной передачи генетического материала, расширяющего эпидемический потенциал вибрионов (гены персистенции, патогенности и др.), дальнейшее изучение структуры и изменчивости данных генетических элементов – одна из актуальных задач молекулярно-генетического мониторинга за холерой и патогенными для человека вибрионами.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson F.L., Iida T., Swings J. Biodiversity of vibrios. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004; 68: 403–31.
2. MacDonald D., Demarre G., Bouvier M., Mazel D., Gopaul D.N. Structural basis for broad DNA-specificity in integron recombination. *Nature.* 2006; 440: 1157–62.
3. Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Rev. Microbiol.* 2006; 4: 608–20.
4. Rodríguez-Blanco A., Lemos M., Osorio C. Integrating conjugative elements as vectors of antibiotic, mercury, and quaternary ammonium compound resistance in marine aquaculture environments. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (5): 2619–26.
5. Gillings M., Boucher Y., Labbate M., Holmes A., Krishnan S., Holley M., Stokes H.W. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (4): 5095–100.
6. Waldor M., Tschäpe H., Mekalanos J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J. Bacteriol.* 1996; 178 (14): 4157–65.
7. Burrus V., Marrero J., Waldor M. The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements. *Plasmid.* 2006; 55 (3): 173–83.
8. Wozniak R.A., Fouts D.E., Spagnoletti M., Colombo M.M., Caccarelli D., Garriss G. et al. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *PLoS Genet.* 2009; 5 (12): e1000786. doi: 10.1371/journal.pgen.1000786.
9. Захарова И.Б., Викторов Д.В. Интегративные конъюгативные элементы микроорганизмов (ICEs). *Молекул. генетика.* 2015; 33 (3): 9–16.
10. Подшивалова М.В., Кузютина Ю.А., Захарова И.Б. Лопастейская Я.А., Викторов Д.В. Характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Vibrio cholerae*, несущих интегративные конъюгативные элементы SXT-типа. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (3): 34–9.
11. Тетерятникова Н.Н., Захарова И.Б., Подшивалова М.В., Романова А.В., Лопастейская Я.А., Викторов Д.В. Молекулярная детекция интегронов класса 1 у *Burkholderia pseudomallei*. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2011; [2 (108)]: 46–9.
12. Hochhut B., Lotfi Y., Mazel D., Faruque S. M., Woodgate R. Molecular analysis of antibiotic resistance gene clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT constins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 2991–3000.
13. Ramachandran D., Bhanumathi R., Singh D.V. Multiplex PCR for detection of antibiotic resistance genes and the SXT element: application in the characterization of *Vibrio cholerae*. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56: 346–51.
14. Burrus V., Quezada-Calvillo R., Marrero J., Waldor M.K. SXT-related integrating conjugative element in new world *Vibrio cholerae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72: 3054–7.

14. Kitiyodom S., Khemtong S., Wongtavatchai J., Chuanchuen R. Characterization of antibiotic resistance in *Vibrio* spp. isolated from farmed marine shrimps (*Penaeus monodon*). *FEMS Microbiol. Ecol.* 2010; 72: 219–27.

## REFERENCES

- Thompson F.L., Iida T., Swings J. Biodiversity of vibrios. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004; 68: 403–31.
- MacDonald D., Demarre G., Bouvier M., Mazel D., Gopaul D.N. Structural basis for broad DNA-specificity in integron recombination. *Nature.* 2006; 440: 1157–62.
- Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Rev. Microbiol.* 2006; 4: 608–20.
- Rodríguez-Blanco A., Lemos M., Osorio C. Integrating conjugative elements as vectors of antibiotic, mercury, and quaternary ammonium compound resistance in marine aquaculture environments. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (5): 2619–26.
- Gillings M., Boucher Y., Labbate M., Holmes A., Krishnan S., Holley M., Stokes H.W. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (4): 5095–100.
- Waldor M., Tschäpe H., Mekalanos J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J. Bacteriol.* 1996; 178 (14): 4157–65.
- Burrus V., Marrero J., Waldor M. The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements. *Plasmid.* 2006; 55 (3): 173–83.
- Wozniak R.A., Fouts D.E., Spagnoletti M., Colombo M.M., Caccarelli D., Garriss G. et al. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *PLoS Genet.* 2009; 5 (12): e1000786. doi: 10.1371/journal.pgen.1000786.
- Zakharova I.B., Viktorov D.V. Integrative conjugative elements (ICEs) of microorganisms. *Molekul. genetika.* 2015; 33 (3): 9–16. (in Russian)
- Podshivalova M.V., Kuzyutina Yu.A., Zakharova I.B., Lopasteyskaya Ya.A., Viktorov D.V. Characteristics of antibiotic resistant strains of *Vibrio cholerae* carrying SXT type integrative conjugative elements. *Epidemiol. i infects. bol.* 2014; (3): 34–9. (in Russian)
- Tetryatnikova N.N., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Romanova A.V., Lopasteyskaya Ya.A., Viktorov D.V. Molecular Detection of Class 1 Integrons in *Burkholderia pseudomallei*. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2011; [2 (108)]: 46–9. (in Russian)
- Hochhut B., Lotfi Y., Mazel D., Faruque S. M., Woodgate R. Molecular analysis of antibiotic resistance gene clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT constins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 2991–3000.
- Ramachandran D., Bhanumathi R., Singh D.V. Multiplex PCR for detection of antibiotic resistance genes and the SXT element: application in the characterization of *Vibrio cholerae*. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56: 346–51.
- Burrus V., Quezada-Calvillo R., Marrero J., Waldor M.K. SXT-related integrating conjugative element in new world *Vibrio cholerae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72: 3054–7.
- Kitiyodom S., Khemtong S., Wongtavatchai J., Chuanchuen R. Characterization of antibiotic resistance in *Vibrio* spp. isolated from farmed marine shrimps (*Penaeus monodon*). *FEMS Microbiol. Ecol.* 2010; 72: 219–27.

Поступила 14.07.2016

Принята в печать 15.11.2016

## Сведения об авторах:

**Кузютина Юлия Александровна**, науч. сотр. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Подшивалова Мария Васильевна**, науч. сотр. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Замарин Антон Александрович**, науч. сотр. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Топорков Андрей Владимирович**, доктор мед. наук, директор ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Викторов Дмитрий Викторович**, доктор биол. наук, доцент, зам. директора по научно-экспериментальной работе ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.