

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:578.833.25]-078.33

Акиншина Ю.А.¹, Ларичев В.Ф.², Сайфуллин М.А.³, Марданлы С.Г.¹, Бутенко А.М.²

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИФА-ИГМ (MAC-ELISA) И ОТ-ПЦР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ТИПОВ ВИРУСА ДЕНГЕ В КОНКРЕТНЫХ СЛУЧАЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., г. Электрогорск, Россия, ул. Буденного, д. 1;

²ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России «НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского», 123098, г. Москва, Россия, ул. Гамалеи, д. 18;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, 123367, г. Москва, Россия, Волоколамское ш., д. 63

С использованием моноспецифических ИФА-IgM тест-систем были обследованы 105 сывороток крови от 101 больного с подтвержденным диагнозом «лихорадка денге». Моноспецифичные результаты, позволяющие идентифицировать тип вируса денге, вызвавшего заболевание, наблюдались в 39 (37,1%) пробах. 27 из них были взяты в первые 7 дней заболевания. В тех же системах была обследована 21 сыворотка 21 больного, у которых принадлежность одного из 4 вирусов денге в качестве этиологического агента была установлена методом ОТ-ПЦР. В этом случае совпадение результатов ИФА-IgM и ПЦР имело место в 14 (66,7%) случаях.

Ключевые слова: лихорадка денге; ИФА-IgM; ПЦР; дифференциальная серологическая диагностика; тип вируса денге.

Для цитирования: Акиншина Ю.А., Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Марданлы С.Г., Бутенко А.М. Применение методов ИФА-IgM (MAC-ELISA) и ОТ-ПЦР для определения этиологической роли типов вируса денге в конкретных случаях заболевания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (3): 116-121. DOI: 10.17816/EID40955

Akinshina Yu.A.¹, Larichev V.F.², Sayfullin M.A.³, Mardanly S.G.¹, Butenko A.M.²

APPLICATION OF ELISA-IgM (MAC-ELISA) FOR DETERMINING ETIOLOGICAL LINK VIRUS TYPES IN CONCRET CASES OF THE DISEASE

¹ZAO «ECOLab», 142530, Electrogorsk, Russian Federation;

²The N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, The D.I.Ivanovsky Institute of Virology, 12309818, Moscow, Russian Federation;

³Clinical Infectious Diseases Hospital № 1 of the Department of Health care of Moscow, 123367, Moscow, Russian Federation

105 sera from 101 patients with a confirmed diagnosis of dengue fever (LD) were examined using monospecific ELISA-IgM test. Monospecific results were observed in 39 samples (37.1%). 27 sample of them were taken during the first 7 days of the disease. In those systems were examined 23 serum samples of 23 patients, in which etiological role of one of the four dengue viruses was been established by the RT-PCR method. In this case, the coincidence-IgM ELISA results and the RT-PCR took place in 14 sera (60.9%).

Key words: dengue fever; ELISA-IgM; RT-PCR; differential serological diagnosis; dengue viruses.

For citation: Akinshina Yu.A., Larichev V.F., Sayfullin M.A., Mardanly S.G., Butenko A.M. APPLICATION OF ELISA-IgM (MAC-ELISA) FOR DETERMINING ETIOLOGICAL LINK VIRUS TYPES IN CONCRET CASES OF THE DISEASE. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal). 2017; 22 (3): 116-121. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40955

For correspondence: Yuliya A. Akinshina, microbiologist of development department of ZAO «ECOLab», e-mail: akinshina.opr@mail.ru

Information about authors:

Butenko Aleksandr M., <http://orcid.org/0000-0001-06152-5685>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 27.03.2017

Accepted 19.04.2017

Введение

Для корреспонденции: Акиншина Юлия Александровна, микробиолог отдела перспективных разработок ЗАО «ЭКОлаб»; e-mail: akinshina.opr@mail.ru

Лихорадка денге (ЛД), занимающая по числу регистрируемых случаев заболевания 1-е место среди других арбовирусных инфекций, широко

распространена в тропических и субтропических регионах мира. Существует 4 вируса денге (которые часто называют типами, серотипами или генотипами): денге-1, денге-2, денге-3 и денге-4 (семейство *Flaviviridae*, род *Flavivirus*) [1]. Гомология по нуклеотидным последовательностям между ними составляет 60–80% [2–4]. Каждый тип вируса денге вызывает у реконвалесцентов длительную (возможно, пожизненную) невосприимчивость к гомологичному возбудителю, но только кратковременный иммунитет (2–3 мес) против гетерологичных вирусов денге [1, 5]. Известны различные формы клинического течения этой болезни: классическая лихорадка денге, геморрагическая лихорадка денге (ГЛД) и ГЛД с шоковым синдромом (ШСД). Риск развития ГЛД и ШСД возрастает при вторичном заражении гетерологичным вирусом денге или другими флавивирусами за счет антителозависимого феномена [4, 6], поэтому определение типов вируса денге, циркулирующих на эндемичных территориях, имеет значение для прогнозирования характера вспышек и эпидемий ЛД в тропических и субтропических регионах.

Задача настоящего исследования заключалась в изучении эффективности методов ИФА-IgM (MAC-ELISA) и ОТ-ПЦР для идентификации типов вируса денге, вызвавшего конкретные случаи этого заболевания.

Материалы и методы

105 сывороток крови больных ЛД ($n = 101$), госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 Москвы после возвращения в Россию из тропических стран, были обследованы методами ИФА-IgM в лаборатории биологии и индикации арбовирусов ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, а 21 проба из этих 105 – методом ОТ-ПЦР в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Метод ИФА-IgM. Обследование сывороток на специфические IgM антитела к вирусам денге проводили методом ИФА (MAC-ELISA) [3] с использованием моноспецифических тест-систем, включающих специфические антигены каждого из 4 типов вируса, а также нормальные (контрольные) антигены, анти-поли-денге-пероксидазный конъюгат (приготовленный из иммуноглобулина, полученного из асцитных жидкостей мышей, иммунизированных 4 типами вируса денге).

Статистические методы. Статистическую значимость различий относительных показателей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона при уровне значимости $p = 0,05$ по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c), O_{ij} – фактическое количество наблю-

дений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Результаты и обсуждение

Все 105 использованных в работе сывороток, по данным предварительного тестирования в поливалентной ИФА-IgM [3], содержали группоспецифичные антитела класса М к вирусам денге. 65 из этих проб (1-я группа) были взяты в период с 1-го до 7-го дня заболевания (61,9%), остальные 40 сывороток (2-я группа) – в период с 8-го до 25-го дня болезни (38,1%).

В 1-й группе тип вируса денге, вызвавшего заболевание (по величине оптической плотности (ОП)), был установлен при обследовании 19 (29,2%) сывороток, в которых ОП в лунках с антигеном одного из 4 типов превышала ОП с остальными 3 типами в 2 и более раз. По этим данным, 7 (36,8%) больных были инфицированы вирусом денге-1, 8 (42,1%) – денге-2; 2 (10,5%) – денге-3 и 2 (10,5%) – денге-4 (табл. 1).

Во 2-й группе специфичность антител в отношении одного из типов вирусов денге по величине ОП удалось определить в 11 сыворотках (27,5%). В этой группе заболевание пациентов оказалось связанным с вирусами денге-1 (в 4 случаях, 36,4%), с денге-3 (в 4 случаях, 36,4%) с денге-4 (в 3 случаях, 27,3%) (табл. 2).

В 46 сыворотках 1-й группы, содержащих группоспецифичные IgM к вирусам денге (по величине ОП), были определены титры антител в моновалентных ИФА-IgM тест-системах, что позволило дополнительно установить этиологическое значение двух типов денге в 8 (17,4%) случаях. В 5 из них (10,9%) установлено значение вируса денге-1, в 3 (6,5%) – денге 3. Среди сывороток, взятых в более поздний период болезни (с 8-го дня и позднее), одна сыворотка (1181; 2,5%) специфически реагировала с антигеном вируса денге-1 (табл. 3)

При обследовании парных сывороток больного с антигеном одного типа вируса денге избирательно реагировала 1-я проба, взятая на 2-й день болезни. На 7-й день болезни наблюдался группоспецифический ответ с антигенами всех 4 вирусов денге (табл. 4).

В итоге обследования 105 сывороток крови больных ЛД в моноспецифичных ИФА-IgM тест-системах (по результатам сравнения показателей ОП) в 39 (37,1%) случаях удалось идентифицировать типы вируса денге, вызвавшие заболевание. При обследовании 65 сывороток, взятых в первые 7 дней болезни, и 40 сывороток, взятых в период от 8-го до 25-го дня после начала заболевания, этиологическое значение одного из вирусов денге 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов (с учетом показателей ОП и титров антител) уста-

Таблица 1

Идентификация вирусов денге, вызвавших заболевание ЛД (по величине оптической плотности), при обследовании методом ИФА-IgM сывороток больных ЛД, взятых с 1-го по 7-й день заболевания (n = 19)

№ сывороток больных	Дни болезни	Денге-1 (1:100)	Денге-1 (1:200)	Денге-2 (1:100)	Денге-2 (1:200)	Денге-3 (1:100)	Денге-3 (1:200)	Денге-4 (1:100)	Денге-4 (1:200)	Тип вируса денге
1182	2	0,142	0,147	0,571	0,553	0,129	0,138	0,278	0,231	2
1167	3	0,233	0,205	0,716	0,655	0,194	0,175	0,156	0,124	2
1177	3	0,725	0,723	3,051	3,09	1,298	1,194	0,758	0,675	2
2154	4	3,866	3,765	0,699	0,578	0,426	0,378	0,76	0,642	1
1187	5	0,531	0,396	0,201	0,145	0,288	отр	0,121	0,076	1
2131	5	2,124	1,987	0,36	0,167	0,156	0,121	0,123	0,098	1
2000	5	0,731	0,704	1,039	1,007	0,635	0,684	2,249	2,238	4
2153	6	3,075	2,987	0,911	0,876	0,661	0,435	1,075	0,943	1
1186	6	0,569	0,575	0,654	0,543	1,603	1,406	0,696	0,587	3
2127	7	1,706	1,425	0,898	0,859	0,773	0,757	0,509	0,439	1
2016	7	2,876	2,777	0,694	0,608	0,824	0,788	0,466	0,444	1
2008	7	2,121	1,917	0,977	0,896	0,805	0,804	0,456	0,412	1
2088	7	1,374	1,259	3,585	3,292	0,275	0,259	0,113	0,109	2
2037	7	0,682	0,603	1,715	1,317	0,426	0,37	0,788	0,654	2
1185	7	0,503	0,502	1,234	1,172	0,564	0,236	0,564	0,236	2
2038	7	0,289	0,266	1,156	1,177	0,247	0,209	0,213	0,209	2
2047	7	0,312	0,287	0,864	0,745	0,31	0,297	0,333	отр	2
2105	7	0,503	0,479	0,519	0,49	1,321	1,269	0,289	0,249	3
2049	7	0,751	0,624	0,66	0,573	0,657	0,58	1,647	1,468	4

Таблица 2

Идентификация вирусов денге, вызвавших заболевание ЛД (по величине оптической плотности), при обследовании методом ИФА-IgM сывороток больных ЛД, взятых с 8-го по 25-й дни заболевания (n = 11)

№ сывороток больных	Дни болезни	Денге-1 (1:100)	Денге-1 (1:200)	Денге-2 (1:100)	Денге-2 (1:200)	Денге-3 (1:100)	Денге-3 (1:200)	Денге-4 (1:100)	Денге-4 (1:200)	Тип вируса денге
2009	8	1,755	1,59	0,834	0,749	0,55	0,505	0,566	0,519	1
2082	8	0,437	0,412	0,455	0,434	1,453	1,318	0,644	0,543	3
2113	8	0,886	0,851	1,232	1,123	2,282	2,28	1,185	0,98	3
2129	8	0,826	0,789	0,704	0,691	0,96	0,76	3,567	3,432	4
2089	9	1,909	1,714	0,7	0,644	0,721	0,655	0,888	0,789	1
2098	9	0,267	0,272	0,355	0,323	1,245	1,122	0,244	0,253	3
1176	9	0,91	0,916	0,813	0,79	0,884	0,896	2,147	2,098	4
2079	10	1,576	1,345	0,289	0,109	0,394	0,245	0,465	0,298	1
2094	10	0,261	0,241	0,361	0,324	0,969	0,896	0,291	0,282	3
1184	16	1,293	1,235	0,543	0,385	0,384	0,333	0,339	0,278	1
2090	25	0,173	0,123	0,326	0,232	0,122	0,097	0,988	0,907	4

новлено в 41,5 и 30% случаев соответственно (табл. 5).

При статистической оценке результатов в сыворотках, взятых на 1–7-й и 8–25-й день болезни, с использованием критерия χ^2 значимых (достоверных) различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты обследования 66 из 105 сывороток не позволили идентифицировать типы вирусов денге, которыми были инфицированы больные ЛД. В 7 (10,6%) из этих проб выявлялись группоспецифические антитела к 2 типам вирусов денге, в 11 (16,7%) – к 3, в 48 (72,7%) – к 4.

23 сыворотки крови больных были обследованы параллельно методом ОТ-ПЦР и ИФА-IgM. РНК вирусов была обнаружена в 21 пробе (92%), полученной на 3–13-й дни болезни. РНК-изоляты были иден-

тифицированы как денге-1 (в 13 случаях; 61,9%), денге-2 (в 2 случаях; 9,5%), денге-3 (в 6 случаях; 28,6%). Результаты тестирования 2 образцов, взятых на 7-й день болезни, оказались отрицательными.

Результаты идентификации типов вирусов денге, полученные при обследовании 21 РНК-позитивной пробы сыворотки методом ИФА-IgM (в моновалентном варианте), совпали в 14 (66,7%) случаях. В 3 случаях (сыворотки №№ 3, 2114, 2080) изоляты РНК были интерпретированы как денге-1, хотя данные ИФА-IgM указывали на этиологическое значение вирусов денге 3-го и 4-го типов.

При обследовании в ИФА-IgM сывороток №№ 4, 2115, 2128, 2141 выявлялись группоспецифические ответы антител, указывающие на возможное значение разных типов вирусов денге: 1, 2, 3, 4; 1,

Таблица 3

Идентификация вирусов денге, вызвавших заболевание ЛД (по величине титров антител), в сыворотках крови больных методом ИФА-IgM (n = 9)

№ сывороток больных	День болезни	Денге-1 (1:100)	Денге-1 (1:200)	Титр IgM	Денге-2 (1:100)	Денге-2 (1:200)	Титр IgM	Денге-3 (1:100)	Денге-3 (1:200)	Титр IgM	Денге-4 (1:100)	Денге-4 (1:200)	Титр IgM	Тип вируса денге в ИФА	Тип вируса денге в ОТ-ПЦР
2073	3	0,656	0,521	1600	0,853	0,743	3200	0,986	0,874	6400	0,654	0,456	400	3	3
1178	5	0,617	0,578	3200	0,513	0,319	200	0,474	0,308	200	0,341	0,278	100	1	1
2027	6	0,619	0,536	3200	0,452	0,392	1600	0,559	0,407	1600	0,247	0,134	менее 100	1	1
2103	7	1,869	1,445	12 800	1,531	1,108	6400	1,064	0,865	3200	0,42	0,32	200	1	1
2100	7	0,682	0,532	3200	0,463	0,423	800	0,321	0,298	100	0,564	0,405	800	1	1
2128	7	2,092	1,965	25 600	1,427	1,356	12 800	1,449	1,312	12 800	1,082	0,976	3200	1	1
2145	4	0,597	0,456	1600	0,787	0,702	3200	1,011	0,876	6400	0,519	0,401	1600	3	3
2077	6	0,583	0,432	1600	1,037	0,976	6400	1,477	1,065	12 800	0,919	0,812	6400	3	3
1181	11	0,89	0,689	3200	0,554	0,515	1600	0,448	0,356	200	0,187	отр	отр	1	отр

Таблица 4

Обследование парных сывороток крови четырех больных ЛД методом ИФА-IgM

№	№ сывороток больных	Денге-1 (1:100)	Денге-1 (1:200)	Титр IgM	Денге-2 (1:100)	Денге-2 (1:200)	Титр IgM	Денге-3 (1:100)	Денге-3 (1:200)	Титр IgM	Денге-4 (1:100)	Денге-4 (1:200)	Титр IgM	Тип вируса денге	День болезни
1	1180 (1-я проба)	0,213	0,154	менее 100	0,571	0,432	400	0,241	0,132	менее 100	0,799	0,654	800	2 или 4	3
	1181 (2-я проба)	1,349	1,278	1600	1,576	1,453	1600	1,394	1,231	1600	0,465	0,321	100	1, 2, 3 или 4	10
2	1182 (1-я проба)	0,142	0,076	менее 100	0,871	0,754	800	0,129	0,087	менее 100	0,278	0,123	менее 100	2	2
	1183 (2-я проба)	1,866	1,675	1600	1,777	1,567	1600	1,246	1,102	800	1,981	1,765	1600	1, 2, 3 или 4	7
3	1191 (1-я проба)	1,092	0,865	800	0,754	0,654	400	0,938	0,765	800	0,909	0,876	800	1, 2, 3 или 4	7
	1195 (2-я проба)	0,729	0,654	400	0,59	0,456	400	0,539	0,432	400	0,515	0,324	200	1, 2, 3 или 4	11
4	2000 (1-я проба)	0,731	0,644	400	1,039	0,876	800	0,635	0,567	400	1,249	0,987	800	1, 2, 3 или 4	5
	2001 (2-я проба)	1,053	0,876	800	0,767	0,654	400	1,721	1,045	800	1,038	0,932	800	1, 2, 3 или 4	19

Таблица 5

Идентификация вирусов денге, вызвавших заболевание ЛД, по результатам обследования 105 сывороток крови больных ЛД методом ИФА-IgM

Периоды болезни, дни	Критерии идентификации			Всего
	по оптической плотности		по титру IgM	
1–7-й (n = 65)	Денге-1*	7/19**	5/8	12/27
	Денге-2	8/19	–	8/19
	Денге-3	2/19	3/8	5/27
	Денге-4	2/19	–	2/19
Всего	19/65 (29,2%)		8/65	27/65 (41,5%)
8–25-й (n = 40)	Денге-1	4/11	1/1	5/12
	Денге-2	–	–	–
	Денге-3	4/11	–	4/11
	Денге-4	3/11	–	3/11
Всего	11/40 (27,5%)		1/40 (2,5%)	12/40 (30%)
Итого	30/105 (28,6%)		9/105 (8,6%)	39/105 (37,1%)

Примечание. * – тип вируса денге; ** – число сывороток с IgM против данного типа вируса денге/общее число идентифицированных сывороток в этой подгруппе.

2, 3; 1, 3; 1, 2, 3, изоляты РНК, полученные из этих проб типированы как денге-1 (табл. 6).

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют о возможности идентификации типа вируса – этиологического агента лихорадки денге в среднем в 37,1% случаев при обследовании сывороток больных (взятых с 1-го по 23-й дни заболевания) в моновалентных ИФА-IgM тест-системах. Статистически достоверной разницы в специфичности IgM антител к 4 типам вирусам денге при обследовании сывороток, взятых на 1–7-й или 8–25-й дни после начала болезни, не выявлено. Максимальная эффективность определения этиологической роли конкретного генотипа вируса денге (91,3%) отмечалась при обследовании сывороток крови больных лихорадкой денге (полученных на 3–13-й день заболевания) методом ОТ-ПЦР. При тестиро-

Результаты параллельного обследования сывороток крови больных ЛД методами ОТ-ПЦР и ИФА-IgM с целью определения типа вируса денге, вызвавшего заболевание (n = 21)

Совпадение результатов ИФА-IgM и ОТ-ПЦР											
№ сыворотки больных	День болезни	Тип денге в ОТ-ПЦР	Денге-1 ОП (1:100)	Денге-1 Титр IgM	Денге-2 ОП (1:100)	Денге-2 Титр IgM	Денге-3 ОП (1:100)	Денге-3 Титр IgM	Денге-4 ОП (1:100)	Денге-4 Титр IgM	Тип денге в ИФА
1	3	1	0,719	3200	0,405	200	отр	отр	отр	отр	1
2	5	3	0,802	3200	0,754	3200	1,872	12 800	1,173	6400	3
2000	6	3	0,583	1600	0,737	800	1,477	25 600	0,919	6400	3
2027	7	2	отр	отр	0,878	3200	отр	отр	0,319	100	2
2037	7	2	0,682	400	1,715	12 800	0,426	400	0,788	800	2
2046	4	3	0,597	3200	0,687	3200	1,011	6400	0,519	3200	3
2077	7	1	2,092	12 800	1,427	6400	1,449	6400	1,082	3200	1
2079	4	3	0,312	100	0,232	отр	0,987	1600	0,435	200	3
2091	9	1	0,528	400	0,425	200	0,293	отр	0,312	100	1
2096	10	3	отр	отр	0,361	200	0,969	6400	отр	отр	3
2103	5	1	0,617	800	0,513	400	0,474	400	0,341	100	1
2130	7	3	отр	отр	отр	отр	0,302	100	отр	отр	3
2135	6	1	0,619	3200	0,453	1600	0,559	1600	отр	отр	1
2145	5	1	2,124	12 800	0,498	400	0,494	400	0,563	800	1

Результаты ИФА-IgM, не противоречащие данным ОТ-ПЦР											
№ сыворотки больных	День болезни	Тип денге в ОТ-ПЦР	Денге-1 ОП (1:100)	Денге-1 Титр IgM	Денге-2 ОП (1:100)	Денге-2 Титр IgM	Денге-3 ОП (1:100)	Денге-3 Титр IgM	Денге-4 ОП (1:100)	Денге-4 Титр IgM	Тип денге в ИФА
4	6	1	0,562	400	0,585	400	0,516	400	0,403	200	1, 2, 3 или 4
2115	9	1	2,296	12 800	2,3	12 800	2,138	12 800	0,81	3200	1, 2 или 3
2128	9	1	0,432	3200	0,363	800	0,521	3200	0,412	800	1 или 3
2141	7	1	1,369	6400	1,531	6400	1,64	6400	0,42	1600	1, 2 или 3

Противоречащие результаты ИФА-IgM и ОТ-ПЦР											
№ сыворотки больных	День болезни	Тип денге в ОТ-ПЦР	Денге-1 ОП (1:100)	Денге-1 Титр IgM	Денге-2 ОП (1:100)	Денге-2 Титр IgM	Денге-3 ОП (1:100)	Денге-3 Титр IgM	Денге-4 ОП (1:100)	Денге-4 Титр IgM	Тип денге в ИФА
3	6	1	0,267	отр	0,355	100	1,245	6400	0,244	отр	3
2114	3	1	2,646	12 800	2,614	6400	2,398	12 800	3,238	25 600	4
2080	13	1	1,585	12 800	1,296	12 800	1,506	12 800	2,304	51 200	3

вании РНК-положительных проб совпадение результатов ОТ-ПЦР и ИФА-IgM наблюдалось в 66,7% случаев.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Денге и тяжелая денге. Информационный бюллетень. 2015; (117).
- Weiskopf D., Angelo M.A., Sidney J., Peters B., Shresta S., Sette A. Immunodominance changes as a function of the infecting dengue virus serotype and primary versus secondary infection. *J. Virol.* 2014; 88 (19): 11 383–94.
- Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиол. и инфекц. бол. Евроsurveillance.* 2012; (1): 35–9.
- Akehurst C. Dengue virus genotypes and haemorrhagic fever. *Eurosurveillance.* 1999; 3 (44): pii=1309.

- Kochel T.J., Watts D.M., Gozalo A.S., Ewing D.F., Porter K.R., Russell K.L. Cross-serotype neutralization of dengue virus in aotus nancymae monkeys. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (6): 1000–4.
- Vorndam V., Kuno G., Gubler D.J., Kuno G. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever.* New York: CAB International. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections; 1997: 313–33.
- Najioullah F., Viron F., Césaire R. Evaluation of four commercial real-time RT-PCR kits for the detection of dengue viruses in clinical samples. *Virol. J.* 2014; 11 (1): 164.
- WHO. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control.* New Edition. 2009. ISBN 978-9-241547-87-1

REFERENCES

- WHO. *Dengue and Severe Dengue: Informationsionnyy byulleten'.* 2015; (117). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/ru/> (cited May, 2015). (in Russian)
- Weiskopf D., Angelo M.A., Sidney J., Peters B., Shresta S., Sette A. Immunodominance changes as a function of the infecting dengue virus serotype and primary versus secondary infection. *J. Virol.* 2014; 88 (19): 11 383–94.
- Larichev V.F., Sayfullin M.A., Akinshina Yu.A., Khutoretskaya N.V., Butenko A.M. Im-ported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2012; (1): 35–9. (in Russian)

4. Akehurst C. Dengue virus genotypes and haemorrhagic fever. *Eurosurveillance*. 1999; 3 (44): pii=1309.
5. Kochel T.J., Watts D.M., Gozalo A.S., Ewing D.F., Porter K.R., Russell K.L. Cross-serotype neutralization of dengue virus in aotus nancyanae monkeys. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (6): 1000–4.
6. Vorndam V., Kuno G., Gubler D.J., Kuno G. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections; 1997: 313–33.
7. Najioullah F., Viron F., Césaire R. Evaluation of four commercial real-time RT-PCR kits for the detection of dengue viruses in clinical samples. *Virol. J.* 2014; 11 (1): 164.
8. WHO. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New Edition. 2009. ISBN 978-9-241547-87-1

Поступила 27.03.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Ларичев Виктор Филиппович; доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова» Минздрава России; e-mail: arboelisa@mail.ru; **Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович**, врач-инфекционист, зав. отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, e-mail: dr_saifullin@mail.ru; **Марданлы Сейфаддин Гашимович**, доктор мед. наук, проф. каф. фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», президент и директор по науке ЗАО «ЭКОлаб», e-mail: ekolab-president@mail.ru.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 311.21; 314.4; 614.2; 614.4; 616-002.5

Каркач А.С.¹, Романюха А.А.^{1,3}, Борисов С.Е.², Белиловский Е.М.², Санникова Т.Е.¹, Авилов К.К.¹**АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОСТОЯННОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. МОСКВЫ В 2010–2014 гг.**¹ФГБУН «Институт вычислительной математики РАН», 119333, г. Москва, Россия, ул. Губкина, д. 8;²Московский городской научный-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1

В работе описаны методика и результаты анализа эпидемиологических данных по заболеваемости туберкулезом в Москве в 2010–2014 гг. Целью исследования был поиск социально-экономических и демографических факторов, влияющих на заболеваемость жителей города. Для решения этой задачи оценивали исходную и стандартизованную заболеваемость туберкулезом жителей 107 районов города. Методом пошаговой регрессии величины заболеваемости сопоставляли с социально-экономическими характеристиками районов. Результаты обработки показали, что около 40% дисперсии заболеваемости между районами объясняется вариацией двух характеристик: доли семей, получающих субсидии на оплату ЖКУ, и долей мужчин старше 80 лет. Полученная оценка степени социально-экономической детерминации заболеваемости туберкулезом близка по величине к оценкам, полученным в аналогичных исследованиях в других странах. Результаты исследования подтверждают предположение о том, что важным механизмом развития туберкулеза в Москве служит активация латентной инфекции в результате ослабления иммунной защиты при воздействии неблагоприятных социально-экономических условий. Связи между заболеваемостью постоянных жителей и мигрантов, зарегистрированных на территории района, не выявлено.

Ключевые слова: туберкулез; эпидемиология; социально-экономические факторы; пошаговый линейный регрессионный анализ; ГИС.

Для цитирования: Каркач А.С., Романюха А.А., Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Санникова Т.Е., Авилов К.К. Анализ факторов, связанных с заболеваемостью туберкулезом постоянного населения г. Москвы в 2010–2014 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (3): 121–127. DOI: 10.17816/EID40955

Karkach A.S.¹, Romanukha A.A.^{1,3}, Borisov S.E.², Belilovskiy E.M.², Sannikova T.E.¹, Avilov K.K.¹**ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN THE RESIDENT POPULATION OF MOSCOW IN 2010–2014**¹Institute of Numerical Mathematics, 8, Gubkina str., Moscow, 119333, Russian Federation;²Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, 10, Stromynka str., Moscow, 107014, Russian Federation;³M.V. Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

In the work there is described the methodology and results of the analysis of epidemiological data on the prevalence rate of tuberculosis in Moscow in 2010–2014. The aim of the study was the search for socio-economic and demographic factors affecting on the morbidity rate in city residents. To solve this problem, there was evaluated the initial and standardized incidence rate of tuberculosis in 107 districts of the city. By the method of step-by-step regression, the incidence rates were compared with the socio-economic characteristics of the districts. The results of the treatment showed about 40% of the dispersion of incidence between

Для корреспонденции: Каркач Арсений Сергеевич, канд. физико-математических наук, ст. науч. сотр. ФГБУН «Институт вычислительной математики» Россия; e-mail: Arseny@mail.ru

4. Akehurst C. Dengue virus genotypes and haemorrhagic fever. *Eurosurveillance*. 1999; 3 (44): pii=1309.
5. Kochel T.J., Watts D.M., Gozalo A.S., Ewing D.F., Porter K.R., Russell K.L. Cross-serotype neutralization of dengue virus in aotus nancyanae monkeys. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (6): 1000–4.
6. Vorndam V., Kuno G., Gubler D.J., Kuno G. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International. Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infections; 1997: 313–33.
7. Najjioullah F., Viron F., Césaire R. Evaluation of four commercial real-time RT-PCR kits for the detection of dengue viruses in clinical samples. *Virol. J.* 2014; 11 (1): 164.
8. WHO. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New Edition. 2009. ISBN 978-9-241547-87-1

Поступила 27.03.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Ларичев Виктор Филиппович; доктор мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», «НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова» Минздрава России; e-mail: arboelisa@mail.ru; **Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович**, врач-инфекционист, зав. отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, e-mail: dr_saifullin@mail.ru; **Марданлы Сейфаддин Гашимович**, доктор мед. наук, проф. каф. фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», президент и директор по науке ЗАО «ЭКОлаб», e-mail: ekolab-president@mail.ru.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 311.21; 314.4; 614.2; 614.4; 616-002.5

Каркач А.С.¹, Романюха А.А.^{1,3}, Борисов С.Е.², Белиловский Е.М.², Санникова Т.Е.¹, Авилов К.К.¹**АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОСТОЯННОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. МОСКВЫ В 2010–2014 гг.**¹ФГБУН «Институт вычислительной математики РАН», 119333, г. Москва, Россия, ул. Губкина, д. 8;²Московский городской научный-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1

В работе описаны методика и результаты анализа эпидемиологических данных по заболеваемости туберкулезом в Москве в 2010–2014 гг. Целью исследования был поиск социально-экономических и демографических факторов, влияющих на заболеваемость жителей города. Для решения этой задачи оценивали исходную и стандартизованную заболеваемость туберкулезом жителей 107 районов города. Методом пошаговой регрессии величины заболеваемости сопоставляли с социально-экономическими характеристиками районов. Результаты обработки показали, что около 40% дисперсии заболеваемости между районами объясняется вариацией двух характеристик: доли семей, получающих субсидии на оплату ЖКУ, и долей мужчин старше 80 лет. Полученная оценка степени социально-экономической детерминации заболеваемости туберкулезом близка по величине к оценкам, полученным в аналогичных исследованиях в других странах. Результаты исследования подтверждают предположение о том, что важным механизмом развития туберкулеза в Москве служит активация латентной инфекции в результате ослабления иммунной защиты при воздействии неблагоприятных социально-экономических условий. Связи между заболеваемостью постоянных жителей и мигрантов, зарегистрированных на территории района, не выявлено.

Ключевые слова: туберкулез; эпидемиология; социально-экономические факторы; пошаговый линейный регрессионный анализ; ГИС.

Для цитирования: Каркач А.С., Романюха А.А., Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Санникова Т.Е., Авилов К.К. Анализ факторов, связанных с заболеваемостью туберкулезом постоянного населения г. Москвы в 2010–2014 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (3): 121–127. DOI: 10.17816/EID40959

Karkach A.S.¹, Romanukha A.A.^{1,3}, Borisov S.E.², Belilovskiy E.M.², Sannikova T.E.¹, Avilov K.K.¹**ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN THE RESIDENT POPULATION OF MOSCOW IN 2010–2014**¹Institute of Numerical Mathematics, 8, Gubkina str., Moscow, 119333, Russian Federation;²Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, 10, Stromynka str., Moscow, 107014, Russian Federation;³M.V. Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

In the work there is described the methodology and results of the analysis of epidemiological data on the prevalence rate of tuberculosis in Moscow in 2010–2014. The aim of the study was the search for socio-economic and demographic factors affecting on the morbidity rate in city residents. To solve this problem, there was evaluated the initial and standardized incidence rate of tuberculosis in 107 districts of the city. By the method of step-by-step regression, the incidence rates were compared with the socio-economic characteristics of the districts. The results of the treatment showed about 40% of the dispersion of incidence between

Для корреспонденции: Каркач Арсений Сергеевич, канд. физико-математических наук, ст. науч. сотр. ФГБУН «Институт вычислительной математики» Россия; e-mail: Arseny@mail.ru

regions to be due to a variation of two characteristics: the proportion of families receiving subsidies for housing and communal services and the proportion of men over 80 years old. The obtained estimate of the degree of socio-economic determination of the prevalence of tuberculosis is close to the estimates value obtained in similar studies in other countries. The results of the study confirm the hypothesis an important mechanism for the development of tuberculosis in Moscow to be the activation of a latent infection as a result of a weakening of immune protection under the influence of unfavorable socio-economic conditions. No relationship between the prevalence rate in permanent residents and migrants registered in the district was revealed.

Key words: tuberculosis; epidemiology; socio-economic factors; stepwise multiple linear regression analysis; GIS.

For citation: Karkach A.S., Romanyukha A.A., Borisov S.E., Belilovskiy E.M., Sannikova T.E., Avilov K.K. Analysis of factors associated with the incidence of tuberculosis in the resident population of Moscow in 2010–2014. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (3): 121–127. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40959

For correspondence: Arseniy S. Karkach, MD, PhD, senior researcher of the Institute of Numerical Mathematics, 8, Gubkina str., Moscow, 119333, Russian Federation. E-mail: Arseny@mail.ru

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

Funding. The work was supported by the Russian Fund for Fundamental Research grant 17-01-00883 for K.A.S., R.A.A., S.T.Ye., and A.K.K.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 30.11.2016

Accepted 19.04.2017

Введение

Заболееваемость и распространенность туберкулеза в России снижаются с 2000 г. со скоростью около 7% в год. В 2014 г. показатель регистрируемой заболеваемости туберкулезом снизился до 59,5 на 100 тыс. населения, а распространенность – до 137,3 на 100 тыс. населения [1, 2]. Для эффективного планирования борьбы с туберкулезом важно знать факторы, оказывающие влияние на уровень заболеваемости и распространенности туберкулеза. В городах России проживает 74% населения. Москва – крупнейший город России с постоянным населением свыше 12 млн человек (более 8% населения России) и 3–3,5 млн приезжими из других субъектов РФ и иностранными гражданами, прибывшими из других государств (прежде всего из стран Средней Азии и Кавказа).

Заболееваемость туберкулезом в Москве – одна из самых низких в стране, в 2014 г. она составляла 28,1 случая на 100 тыс. населения. Заболееваемость туберкулезом постоянного населения города в том же году составила 16 на 100 тыс. Более 40% впервые выявленных случаев приходилось на долю непостоянных жителей города. Темп снижения заболеваемости постоянных жителей Москвы составляет примерно 5% в год [1].

Москва состоит из 146 районов и муниципальных образований (далее – «районов») с населением от 26 тыс. до 250 тыс. Численность населения и другие характеристики этих районов приведены в табл. 1 и 2. Заболееваемость туберкулезом различается между районами в 6 раз (табл. 3). Какие факторы определяют эти различия?

Факторы, влияющие на развитие и распространение инфекционных заболеваний, можно разделить на три группы:

- факторы, связанные с особенностями возбудителя (например, лекарственная устойчивость, контагиозность);
- факторы, связанные с мишенью (возраст, пол, профессия, этническая принадлежность);
- факторы, связанные со средой обитания (уровень загрязнений, плотность населения, качество питания и др.).

Вторую и третью группы факторов изучает экоэпидемиология, которая включает социальную и популяционную эпидемиологию [3]. Наша работа посвящена исследованию влияния социально-экономических и демографических (т. е. популяционных) факторов на заболееваемость туберкулезом в Москве.

Известно, что заболееваемость туберкулезом связана с уровнем доходов, образования, качеством питания, обеспеченностью благоустроенным жильем, наличием работы и другими факторами [4]. Эта связь основана на результатах исследований, показавших, что плохие условия жизни и стрессы приводят к ослаблению иммунной защиты и более высокой частоте заболевания туберкулезом. Именно поэтому территории, население которых имеет более низкие социально-экономические показатели, чаще всего характеризуются более высокой заболееваемостью туберкулезом. В исследовании [5] было показано наличие значимых корреляций между заболееваемостью и такими характеристиками, как уровень образования, уровень дохода, доля пожилых людей. В работе [6] методом пошаговой регрессии анализировали зависимость заболееваемости туберкулезом в 48 штатах США от двух обобщенных предикторов – социального капитала (зависит от 14 показателей) и характеристики бедности (процента населения штата с доходом ниже уровня бедности).

Для количественной оценки влияния факторов на заболееваемость используют несколько подходов. Это оценка кратности увеличения частоты заболевания при наличии фактора риска [7, 8], расчет коэффициентов корреляции Пирсона и построение регрессионных уравнений методом пошаговой регрессии [9, 10]. Метод оценки риска эффективен для анализа качественных факторов. Этот метод, как и метод ранговой корреляции, не требует нормальности распределения факторов и позволяет анализировать небольшие выборки. Если факторы имеют численное выражение (например, возраст, доход, доля населения, принадлежащего к определенным группам), использование коэффициентов корреляции Пирсона и регрессионных уравнений позволяет не только обнаружить связь между факторами и заболееваемостью, но и оценить силу этой связи. Пошаговый метод построения регрессионного уравнения позволяет также выделить из исходного набора комбинацию факторов, наиболее сильно связанных с заболееваемостью, и получить количественную меру силы связи – коэффициент детерминации¹.

¹ Коэффициент детерминации – доля дисперсии независимой переменной (например, заболееваемости), объясняемой изменениями предиктора(ов).

Таблица 1

Численность населения выбранных районов

	2010	2011	2012	2013	2014
Суммарная численность населения выбранных районов (% всей численности населения Москвы)	10 327 990 (89,8%) [14]	10 380 053 (88,1%)*	10 432 111 (88,0%)*	10 484 157 (87,5%)*	10 588 278 (87,4%) [15]

Примечание. * – линейная интерполяция.

Таблица 2

Социально-экономические и демографические характеристики районов

Характеристика	Среднее значение±SD	Единица	Год, месяц данных	Источник данных или описание способа оценки
Площадь района	8,34±4,57	км ²	2010–2014	[16]
Площадь жилой застройки	2,92±1,17	км ²	2015	[13] – данные землепользования
Доля площади жилой застройки	0,40±0,16		2015	Площадь жилой застройки / площадь района
Жилая площадь на одного человека	19,28±4,72	м ²	2010–01	Общая жилая площадь района / численность населения района [15]
Средняя рыночная цена жилплощади	3131±868	\$/м ²	2015–02	[16]
Рыночная стоимость жилья, приходящегося на одного постоянного жителя	62 137±29 871	\$	2010–2015	Жилая площадь на одного человека (2010) и средняя рыночная цена жилплощади (2015)
Численность населения районов	96 523±40 098	чел.	2010–2014 2011–2013 – линейная интерполяция	2010 и 2014 [14, 15]
Плотность населения района	33 684±7656	1/км ²	2010	Численность населения / площадь жилой застройки
Половозрастная структура населения по 5-летним возрастным группам (36 групп)			2010, 2014	[15]
Доля населения в 10-летних возрастных половых группах от 20 до 89 лет (14 групп)			2010, 2014	На основе половозрастной структуры районов
Численность пенсионеров в возрасте 55 лет и старше, 60+, 65+, мужчины и женщины – абсолютное число, доля ко всей популяции и популяции того же пола			2014	[15]
Доля граждан, получающих "семейные" субсидии на оплату жилого помещения и ЖКУ	0,14±0,03		2010	Число семей, получающих субсидии на оплату жилого помещения и коммунальных услуг и средний размер семьи/численность населения [15]
Доля граждан, пользующихся социальной поддержкой (льготами) по оплате жилого помещения и ЖКУ	0,28±0,06		2010	Численность граждан, пользующихся социальной поддержкой (льготами) по оплате жилого помещения и коммунальных услуг / численность населения [15]

Материалы и методы

Исследование проведено на основе информации о лицах с впервые выявленным туберкулезом, зарегистрированных за пятилетний период с 2010 по 2014 г., полученной из базы данных, разработанной и поддерживаемой ГБУЗ «Московский городской научно-практический Центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ [11]. Информация включала пол, возраст и адрес регистрации. В целом база данных содержит информацию о 43 628 пациентах, болевших туберкулезом в 2010–2014 гг. Из них 14 307 – впервые выявленные больные, проживающие постоянно на территории Москвы и состоящие на учете в тубдиспансерах. Из них у 6007 пациентов диагноз был подтвержден бактериоскопией и/или культуральным исследованием. Из них 5218 (87% всех впервые выявленных постоянных жителей с бактериовыделением) имели адреса проживания, которые были геокодированы и отнесены к одному

из рассмотренных 107 районов г. Москвы. Данные этих 5218 пациентов в деперсонифицированном виде (без указания ФИО и номера квартиры) были использованы для анализа в этом исследовании.

Данные о мигрантах содержали информацию о 8389 впервые выявленных в 2010–2014 гг. больных, из которых с лабораторно подтвержденным бактериовыделением были 2793 пациента, в том числе указавших реальный адрес регистрации/проживания, находящийся на территории г. Москвы, – 1546, что составляет 55% всех впервые выявленных мигрантов с бактериовыделением. Данные этих 1546 пациентов были использованы в настоящем исследовании.

Адреса регистрации больных были геокодированы с помощью веб-сервиса геокодирования ООО «Яндекс» [12]. Полученные координаты были отнесены к одному из районов с использованием границ районов [13].

Районы г. Москвы с наибольшей и наименьшей численностью населения и районы с самой высокой и низкой заболеваемостью туберкулезом среди выбранных районов

Район	Население (2010) (чел.)	Плотность населения (2010) (км ⁻²)	Заболеваемость постоянного населения ^а ^б	Заболеваемость мигрантов ^а ^б	СЧРВВБ ^б	Средняя жилплощадь на человека (м ²)	Средняя цена жилплощади (\$/м ²)	Доля людей, пользующихся льготами при оплате ЖКХ (%)	Доля семей, получающих субсидии на оплату ЖКХ (%)
Наиболее населенные									
Марьино	247 479	42 932	10	1,7	0,88	18,6	2545	24,0	3,7
Выхино-Жулебино	219 626	35 437	8,2	1,0	0,70	17,1	2484	26,3	4,4
Отрадное	175 537	42 057	14,3	1,2	1,18	17,8	2638	29,3	4,8
Ясенево	174 832	29 704	9,7	0,8	1,19	16,4	2582	31,1	5,3
Хорошево-Мневники	166 804	27 900	11,4	3,3	1,30	17,8	3352	27,1	5,8
Наименее населенные									
Метрогородок	36 154	24 284	20,2	2,7	1,79	15,9	2696	29,3	6,6
Капотня	31 168	30 211	13,3	6,4	1,00	13,8	2545	24,3	5,3
Арбат	28 179	24 282	3,4	2,1	0,29	26	6826	20,0	2,4
Марфино	26 955	20 580	14,2	6,1	1,33	26,2	2606	28,6	7,4
Якиманка	26 578	16 529	6,5	6,7	0,53	29,8	6010	22,6	4,9
Наибольшая выявленная заболеваемость среди постоянного населения									
Метрогородок	36 154	24 284	20,2	2,7	1,79	15,9	2696	29,3	6,6%
Дмитровский	87 779	34 801	19,4	3,2	1,48	15,5	2564	27,9	5,2%
Наименьшая выявленная заболеваемость среди постоянного населения									
Обручевский	78 619	31 156	3,7	3,7	0,32	21,7	3054	23,6	4,2%
Арбат	28 179	24 282	3,4	2,1	0,29	26	6826	20,0	2,4%

Примечание. ^аСреди пациентов с успешно геокодированными адресами в Москве (около 95%). ^бСредняя за 2010–2014 гг. [18].

Из 146 районов, входивших в состав г. Москвы в 2010–2014 гг., часть вошла в состав города в ходе реформы 2011–2012 гг. и имеет плотность населения и условия жизни, значительно отличающиеся от «традиционных» районов. Именно поэтому мы выделили 107 районов, находящихся полностью (105) или частично (2) внутри МКАД. Используя информацию о количестве впервые выявленных случаев заболевания туберкулезом и численности населения районов, можно оценить заболеваемость на 100 000 постоянного населения.

Зарегистрированная в 2010–2014 гг. заболеваемость постоянного населения была усреднена за 5 лет. Так же вычисляли и усредняли стандартизованную частоту регистрации впервые выявленных бактериовывделителей (СЧРВВБ)² – относительную заболеваемость, стандартизованную на половозрастную структуру населения района в соответствующем году. Это отношение наблюдаемого числа случаев к ожидаемому, где ожидаемое число случаев вычисляют на основе половозрастного распределения заболеваемости во всей Москве, приведенного к половозрастной структуре района. Использование этого показателя позволяет учесть влияние на заболеваемость различий в половозрастной структуре населения районов. СЧРВВБ также была усреднена за 2010–2014 гг.

Важный эпидемиологический показатель – плотность населения. Для оценки этой характеристики мы

использовали отношение численности населения района к площади жилой застройки. Площадь жилой застройки оценивали по данным классификации площадей, полученным из проекта OpenStreetMaps и охватывающим более 95% территории города. Доля жилой застройки варьировала от 5 до 85% площади района.

Для удобства интерпретации результатов регрессионного анализа все переменные, используемые для регрессии, были нормированы – приведены к нулевому среднему и единичной дисперсии по формуле:

$$X_{std} = (X - \bar{X}) / \sigma(X).$$

Пошаговую регрессию проводили с условием включения переменных $p < 0,05$ и условием исключения $p > 0,1$.

В качестве зависимых переменных рассматривали два показателя. Первый – зарегистрированная заболеваемость³ среди постоянных жителей. Второй – относительная стандартизованная заболеваемость (СЧРВВБ). В качестве веса при регрессии использовали численность населения района.

Результаты

Предварительные расчеты показали, что при обработке данных по заболеваемости за один год процедура пошагового анализа не выделяет значимых связей заболе-

² Standardized notification ratio (SNR).

³ Впервые выявленные больные туберкулезом с лабораторно-подтвержденным бактериовывделением.

Социально-экономические факторы, связанные с показателями заболеваемости туберкулезом. Результаты пошагового линейного регрессионного анализа

Средняя нормированная заболеваемость резидентов за 2010–2014 гг. МБТ+	Стандартизованная заболеваемость резидентов (СЧРВВБ, средняя за 2010–2014 гг.)			
	β	p	β	p
Переменная				
Доля семей, получающих субсидии на оплату ЖКУ (стандартизовано)	0,46	< 0,001	0,14	< 0,001
Мужчины в возрасте 80–89 лет, доля от всего населения (стандартизовано)	-0,42	< 0,001	-0,11	< 0,001
Коэфф. корреляции между предсказанной и наблюдаемой заболеваемостью	$R = 0,61$ ($R^2 = 0,37$)	< 0,001	$R = 0,6$ ($R^2 = 0,36$)	< 0,001

Примечание. Относительная численность населения района в 2010 г.

ваемости с социально-экономическими характеристиками районов. Коэффициент детерминации для уравнений с тремя наиболее значимыми предикторами варьировал от 0,15 до 0,21. О неустойчивости выделенных зависимостей свидетельствовало то, что за разные годы наиболее коррелированными оказывались разные социально-экономические характеристики. Учитывая также то, что значения многих социально-экономических характеристик определяли по данным переписи 2010 г., мы решили усреднить заболеваемость за период 2010–2014 гг. и строить регрессионное уравнение для средней заболеваемости за 5 лет. Получающиеся уравнения описывали существенно большую часть дисперсии заболеваемости, чем уравнения, построенные по данным одного года (сравнить R табл. 4 и 5).

Для оценки устойчивости найденного таким образом набора предикторов использовали метод «складного ножа» [17]: из данных для 107 районов многократно случайным образом исключали данные для 11 (10%) районов и проводили пошаговую регрессию. Результаты этих расчетов показали, что приведенные в табл. 5 предикторы выделялись в 98% (доля семей, получающих

субсидии на оплату ЖКУ) и 80% (мужчины в возрасте 80–89 лет, доля от всего населения) экспериментов. Таким образом, из показателей, приведенных в табл. 2, были выбраны эти два показателя.

Факторы, приведенные в табл. 4, установлены в результате пошагового линейного регрессионного анализа связей показателей заболеваемости и социально-экономических характеристик населения районов. В табл. 5 приведены величины коэффициентов корреляции (R) между показателями заболеваемости туберкулезом и некоторыми социально-демографическими показателями, необходимые для интерпретации полученных результатов.

Обсуждение

Задача данного исследования – поиск социально-экономических показателей, определяющих различия в уровнях заболеваемости туберкулезом между районами Москвы. Основной результат работы – обнаружение достоверной связи заболеваемости туберкулезом с двумя характеристиками: долей малообеспеченного населения и долей мужчин в возрасте 80–89 лет. Доля малообеспеченного населения – предиктор заболеваемости туберкулезом во многих социально-эпидемиологических исследованиях с начала XX в. Вторая характеристика – доля мужчин в возрасте 80–89 лет – несколько неожиданная. Дело в том, что в ряде исследований увеличение в популяции доли мужчин старшего возраста коррелировало с увеличением заболеваемости туберкулезом [5]. Такую зависимость объясняли тем, что пожилые мужчины имеют более низкие доходы, худшее питание, чаще курят и злоупотребляют алкоголем. В нашем случае увеличение доли пожилых мужчин коррелирует со снижением заболеваемости туберкулезом (коэффициент корреляции между средней заболеваемостью на 100 тыс. за 2010–2014 гг. и долей мужчин в возрасте 80–89 лет в популяции $R = -0,40$, $p < 0,001$).

Возможное объяснение этой зависимости связано с социально-экономическими процессами в России в 1990-х годах. С демографической точки зрения период конца 1980-х – первой половины 1990-х годов характеризовался значительным ростом смертности взрослого населения, особенно среди мужчин старше 30 лет [19]. Основной причиной увеличения смертности было резкое ухудшение социально-экономических условий. Прирост смертности был выше среди работников физического труда и рабочих [20], в группах населения с низким уровнем образования [21]. Эти данные позволяют предположить, что отрицательная корреляция между долей мужчин в возрасте 80–89 лет и заболеваемостью туберкулезом отражает различия

Таблица 5

Коэффициенты корреляции (R) между показателями заболеваемости туберкулезом и социально-демографическими показателями

Показатель/зависимая переменная	Заболеваемость резидентов (средняя за 2010–2014 гг. МБТ+)	Стандартизованная заболеваемость резидентов (СЧРВВБ, средняя за 2010–2014 гг.)
Доля семей, получающих субсидии на оплату ЖКУ (2010)	0,44	0,47
Доля мужчин в возрасте 80–89 лет	-0,40	-0,35
Доля мужчин в возрасте 70–79 лет	-0,28	-0,22
Доля женщин в возрасте 50–59 лет	0,10	0,11
Рыночная стоимость жилья, приходящегося на одного жителя (2010/2015)	-0,48	-0,44
Жилая площадь, приходящаяся на одного жителя (2010)	-0,33	-0,29
Плотность населения на территории жилой застройки	0,12	0,08
Заболеваемость мигрантов (средняя за 2010–2014, МБТ+)	0,01	0,02

уровня социального статуса населения и социальной благополучности района. Отрицательную корреляцию с заболеваемостью наблюдают и для долей мужчин в соседних возрастных группах, но несколько меньше по абсолютной величине (данные не показаны). Подтверждение такой интерпретации – достоверная отрицательная корреляция между рыночной стоимостью квадратного метра жилья и заболеваемостью туберкулезом, так как социальная благополучность среды служит важным фактором цены (см. табл. 5). Какие механизмы реализуют влияние этих факторов на заболеваемость туберкулезом?

В динамике туберкулеза выделяют две стадии: инфицирование, приводящее к латентной инфекции, и переход латентной инфекции в активную фазу – заболевание туберкулезом. Частоту инфицирования определяют частотой эффективных контактов с бактериовыделителями, она зависит от плотности жителей на территории административных единиц. Остальные социальные, экономические и другие факторы влияют прежде всего на состояние защитных систем организма [18]. Установлено, что тяжелые бытовые условия, плохое питание, недостаточная социальная и личностная поддержка приводят к периодическому или постоянному угнетению иммунной защиты, что становится причиной активации латентной инфекции микобактериями [22, 23].

Зависимость заболеваемости туберкулезом от плотности населения описана в ряде работ [18, 24]. Обработка данных по Москве не выявила значимой зависимости СЧРВВБ от плотности населения на территории жилой застройки района ($R = 0,08$, $p = 0,44$). Существенное влияние социально-экономических факторов на заболеваемость туберкулезом (коэффициент детерминации регрессионного уравнения $R^2 = 0,4$) и отсутствие корреляции заболеваемости постоянных жителей и плотности населения позволяют предположить, что основным механизмом появления новых случаев бактериовыделения является ослабление иммунной защиты и активация латентной инфекции.

Значительную долю среди впервые выявленных больных туберкулезом составляют лица, не являющиеся постоянными жителями Москвы, доля таких больных в 2014 г. составляла 43%, или 1466 больных (2013 г. – 44,3%, или 1696 больных) [1, с. 22]. Заболеваемость этой категории больных может оказывать влияние на заболеваемость постоянных жителей. Для количественной оценки этого влияния число случаев заболевания непостоянных жителей района делили на численность постоянного населения. Полученную величину сравнивали с заболеваемостью постоянных жителей района. Такое сравнение имеет смысл, так как в Москве отсутствуют значительные анклавы с повышенной концентрацией мигрантов. Именно поэтому для оценки связи заболеваемости постоянных и непостоянных жителей мы можем использовать коэффициент корреляции между заболеваемостью постоянных жителей и заболеваемостью непостоянных, рассчитанной на 100 тыс. постоянных жителей района. Расчеты показали отсутствие корреляции между этими двумя характеристиками заболеваемости ($R = 0,01$, см. табл. 5). Данный результат не исключает влияния плотности источников инфекции из числа непостоянных жителей на скорость инфицирования постоянных жителей. Однако это влияние может проявиться только спустя несколько лет при активации латентной инфекции.

Заключение

В результате анализа влияния социально-экономических факторов на стандартизованную частоту регистрации впервые выявленных бактериовыделителей установлено, что в Москве ведущими факторами служат доля населения, получающая социальное пособие на оплату жилья, и относительная доля мужчин старше 80 лет. Указанные факторы объясняют примерно 40% дисперсии средней за 2010–2014 гг. частоты регистрации впервые выявленных бактериовыделителей между 107 районами Москвы ($R = 0,64$). С содержательной точки зрения первый фактор служит характеристикой материальной обеспеченности жителей района, второй – характеристикой социальной благополучности жителей района, уровня образования, доступности различных форм медицинской и социальной поддержки, величины социального капитала. На заболеваемость не влияют плотность населения района, заболеваемость мигрантов, зарегистрированных в районе. Именно поэтому можно предположить, что основной механизм появления впервые выявленных бактериовыделителей – активация латентной инфекции, а основная причина – ослабление иммунной защиты в результате действия социально-экономических факторов. Этот результат будет использован при описании зависимости параметров моделей динамики заболеваемости туберкулезом от социально-экономических характеристик населения.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке грантом РФФИ 17-01-00883 для К.А.С., Р.А.А., С.Т.Е. и А.К.К.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2014 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова. М.: МНПЦБТ; 2015.
2. *Global Tuberculosis Report. 20th Ed.* World Health Organization; 2015.
3. *Эпидемиологический словарь* / Под ред. Дж.М. Ласта. М.: Глобус; 2009.
4. Lönnroth K., Jaramillo E., Williams B.G., Dye C., Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc. Sci. Med.* 2009; 68 (12): 2240–6. doi:10.1016/j.socscimed.2009.03.041
5. Chan-Yeung M., Yeh A.G.O., Tam C.M., Kam K.M., Leung C.C., Yew W.W., Lam C.W. Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9 (12): 1320–6.
6. Holtgrave D.R., Crosby R.A. Social determinants of tuberculosis case rates in the United States. *Am. J. Prevent. Med.* 2004; 26 (2): 159–62.
7. Yu G.P., Hsieh C.C., Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle.* 1988; 69 (2): 105–12.
8. Harling G., Ehrlich R., Myer L. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: a multilevel analysis. *Soc. Sci. Med.* 2008; 66 (2): 492–505.
9. Hawker J.I., Bakhshi S.S., Ali S., Farrington C.P. Ecological analysis of ethnic differences in relation between tuberculosis and poverty. *Br. Med. J.* 1999; 319: 1031–4.
10. Shetty N., Shemko M., Vaz M., D'souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006; 10 (1): 80–6.
11. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2015 г.

- / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловско-го. М.: МНПЦБТ; 2016.
12. ООО «Яндекс». Геокодер Яндекс. Карты. URL: <https://tech.yandex.ru/maps/geocoder/> (дата обращения 24.08.2016)
 13. OpenStreetMap contributors. Moscow dump. URL: <http://planet.openstreetmap.org> (дата обращения 11.02.2015)
 14. Федеральная служба государственной статистики. *Итоги Всероссийской переписи населения. 2010 г.* Таблица «Население по возрастным группам и полу по муниципальным образованиям г. Москвы» URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm; http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/moscow/ru/census_and_researching/census/national_census_2010/score_2010/8a3b3b8042416be7a7deef2d59c15b71 (дата обращения 10.12.2015)
 15. Федеральная служба государственной статистики по г. Москве. База данных показателей районов г. Москвы. URL: <http://www.gks.ru/>, <http://moscow.gks.ru/> (дата обращения 10.12.2015)
 16. ЦИАН групп. Средняя стоимость жилья по районам Москвы. URL: <http://www.cian.ru/> (дата обращения 12.02.2015)
 17. Cameron A.C., Trivedi, P.K. *Microeconometrics: Methods and Applications*. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2005. ISBN 9780521848053.
 18. Mangtani P., Jolley D.J., Watson J.M., Rodrigues L.C. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982–91. *Br. Med. J.* 1995; 310 (6985): 963–6.
 19. Chen L.C., Wittgenstein F., McKeon E. The upsurge of mortality in Russia: causes and policy implications. *Popul. Dev. Rev.* 1996; 22 (3): 517–30.
 20. Cockerham W.C. *Health and Social Change in Russia and Eastern Europe*. Psychology Press; 1999.
 21. Shkolnikov V.M., Leon D.A., Adamets S., Andreev E., Deev A. Educational level and adult mortality in Russia: an analysis of routine data 1979 to 1994. *Soc. Sci. Med.* 1998; 47 (3): 357–69.
 22. Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F., Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann. Rev. Psychol.* 2002; 53 (1): 83–107.
 23. Miller A.H. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 1998; 21 (2): 443–63.
 24. Harling G., Marcia C.C. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. *Health & Place.* 2014; 25: 56–67.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I., Eds. *Anti-tuberculosis work in Moscow. Analytical review of statistical indicators for tuberculosis. 2014*. Moscow: MNPTsBT; 2015. (in Russian)
2. *Global Tuberculosis Report. 20th Ed.* World Health Organization; 2015.
3. Lasta Dzh.M., Ed. *A Dictionary of Epidemiology. Moscow: Globus; 2009*. ISBN-13: 9780195314496 Published online: 2014 Current Online Version: 2014 DOI: 10.1093/acref/9780195314496.001.0001 eISBN: 9780199338931
4. Lönnroth K., Jaramillo E., Williams B.G., Dye C., Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc. Sci. Med.* 2009; 68 (12): 2240–6. doi:10.1016/j.socscimed.2009.03.041
5. Chan-Yeung M., Yeh A.G.O., Tam C.M., Kam K.M., Leung C.C., Yew W.W., Lam C.W. Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9 (12): 1320–6.
6. Holtgrave D.R., Crosby R.A. Social determinants of tuberculosis case rates in the United States. *Am. J. Prevent. Med.* 2004; 26 (2): 159–62.
7. Yu G.P., Hsieh C.C., Peng J. Risk factors associated with the prevalence of pulmonary tuberculosis among sanitary workers in Shanghai. *Tubercle.* 1988; 69 (2): 105–12.
8. Harling G., Ehrlich R., Myer L. The social epidemiology of tuberculosis in South Africa: a multilevel analysis. *Soc. Sci. Med.* 2008; 66 (2): 492–505.
9. Hawker J.I., Bakhshi S.S., Ali S., Farrington C.P. Ecological analysis of ethnic differences in relation between tuberculosis and poverty. *Br. Med. J.* 1999; 319: 1031–4.
10. Shetty N., Shemko M., Vaz M., D'souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006; 10 (1): 80–6.

11. Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I., Belilovskiy E.M., Eds. *Anti-tuberculosis work in Moscow. Analytical review of statistical indicators for tuberculosis. 2015*. Moscow: MNPTsBT; 2016. (in Russian)
12. Yandex Ltd. Yandex Maps geocoder. Available at: <https://tech.yandex.ru/maps/geocoder/> (accessed 24 August 2016)
13. OpenStreetMap contributors. Moscow dump. Available at: <http://planet.openstreetmap.org> (accessed 11 February 2015)
14. Russian Federal Service of State Statistics. *Results of the Russian Census. 2010*. Table “Population by age groups and sex by municipal formations in Moscow”. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm; http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/moscow/ru/census_and_researching/census/national_census_2010/score_2010/8a3b3b8042416be7a7deef2d59c15b71 (accessed 10 December 2015) (in Russian)
15. Russian Federal Service of State Statistics in Moscow. *Database of indicators of Moscow districts*. Available at: <http://www.gks.ru/>, <http://moscow.gks.ru/> (accessed 10 December 2015) (in Russian)
16. CIAN group. *The average cost of housing in Moscow districts*. Available at: <http://www.cian.ru/> (accessed 12 February 2015) (in Russian)
17. Cameron A.C., Trivedi, P.K. *Microeconometrics: Methods and Applications*. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2005. ISBN 9780521848053.
18. Mangtani P., Jolley D.J., Watson J.M., Rodrigues L.C. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982–91. *Br. Med. J.* 1995; 310 (6985): 963–6.
19. Chen L.C., Wittgenstein F., McKeon E. The upsurge of mortality in Russia: causes and policy implications. *Popul. Dev. Rev.* 1996; 22 (3): 517–30.
20. Cockerham W.C. *Health and Social Change in Russia and Eastern Europe*. Psychology Press; 1999.
21. Shkolnikov V.M., Leon D.A., Adamets S., Andreev E., Deev A. Educational level and adult mortality in Russia: an analysis of routine data 1979 to 1994. *Soc. Sci. Med.* 1998; 47 (3): 357–69.
22. Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F., Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann. Rev. Psychol.* 2002; 53 (1): 83–107.
23. Miller A.H. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 1998; 21 (2): 443–63.
24. Harling G., Marcia C.C. A spatial analysis of social and economic determinants of tuberculosis in Brazil. *Health & Place.* 2014; 25: 56–67.

Поступила 30.11.2016

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Романюха Алексей Алексеевич, доктор физико-математических наук, проф., вед. науч. сотр., заместитель директора. ФГБУН «Институт вычислительной математики РАН». 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8. Россия. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, e-mail: eburg101@mail.ru; **Борисов Сергей Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., заместитель директора по научно-клинической работе. ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: sebarsik@gmail.com; **Белиловский Евгений Михайлович**, канд. биол. наук, зав. отделом. ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10. Россия, e-mail: belilo5@mail.ru; **Санникова Татьяна Евгеньевна**, канд. физико-математических наук, научный сотрудник. ФГБУН «Институт вычислительной математики» РАН, 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8. Россия. E-mail: te_san@yahoo.com; **Авилов Константин Константинович**, канд. физ.-матем. наук, научный сотрудник. ФГБУН «Институт вычислительной математики РАН». 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8. Россия, e-mail: kkavilov@gmail.com

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064(571.1)

Истомин П.В.¹, Волова Л.Ю.², Мefодьев В.В.¹, Романова А.А.³

ФАКТОРЫ РИСКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ КОРЕННЫХ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ И МИГРАНТОВ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

¹ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625017, г. Тюмень, Россия, ул. Одесская, д. 54;

²Ямало-Ненецкий окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, ЯНАО, 629800, г. Ноябрьск, Россия, ул. Изыскателей, д. 55;

³ГБУЗ ЯНАО «Надымская Центральная районная больница», ЯНАО, 629730, г. Надым, Россия, ул. Сенькина, д. 2

В условиях Крайнего Севера наиболее уязвимы к ВИЧ-инфекции представители коренных малочисленных народов, проживающие в национальных поселках, в возрасте 20–29 лет, женского пола. В связи с тесными родственными связями между жителями коренных национальностей возможен занос ВИЧ-инфекции в общины тундрового кочующего населения. В группе ВИЧ-инфицированных коренных малочисленных народов в 100% отмечают половой путь передачи, в группе мигрантов – в 68,9%. Для ВИЧ-инфицированных коренных жителей характерна более высокая частота инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), алкоголизма, туберкулеза, для мигрантов – хронических вирусных гепатитов. У ВИЧ-инфицированных лиц коренных национальностей отмечают более низкие уровни CD4-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 по сравнению с мигрантами.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; коренные малочисленные народы Севера; мигранты; факторы риска.

Для цитирования: Истомин П.В., Волова Л.Ю., Мefодьев В.В., Романова А.А. Факторы риска ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов и мигрантов Крайнего Севера. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (3): 128–133. DOI: 10.17816/EID40966

Istomin P.V.¹, Volova L. Yu.², Mefod'ev V.V.¹, Romanova A.A.³

RISK FACTORS OF HIV INFECTION AMONG THE INDIGENOUS PEOPLES AND THE MIGRANT POPULATION OF THE FAR NORTH

¹Medical University "Tyumen State Medical university" Russian Ministry of Health. 625017, Tyumen', Odesskaya st., 54;

²Yamal-Nenets District Centre for Disease Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases. YANA O 629800 Noyabr'sk, Iziskateley st., 55;

³YANA O "Nadym'skaya CRH", 627730, Nadym st., Senkina, 2

In the Far North are the most vulnerable to HIV infection by representatives of indigenous peoples living in the national villages, aged 20–29 years old, female. Due to the close relationship between the indigenous inhabitants of possible drift of HIV infection in the community tundra nomadic population. In the group of HIV-positive indigenous peoples in 100% have sexual transmission for migrants – 68,9%. For HIV-infected natives are characterized by a high incidence of sexually transmitted infections, alcoholism, tuberculosis, for alien population – chronic viral hepatitis. In HIV-infected persons indigenous have lower levels of CD4 lymphocytes, CD4/CD8 ratio compared with the migrant population.

Key words: HIV; indigenous peoples of the North; migrant population; risk factors.

For citation: Istomin P.V., Volova L. Yu., Mefod'ev V.V., Romanova A.A. Risk Factors of HIV infection among the indigenous peoples and the migrant population of the Far North. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (3): 128–133. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40966

For correspondence: Mefod'ev Vladimir Vasil'evich, doctor of medicine, professor FGBOU VO Tyumen State Medical University Ministry of Health. E-mail: vmefodyev@mail.ru

Information about authors:

Istomin P.V., <http://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Volova L. Yu., <http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Romanova A.A., <http://orcid.org/0000-0001-9605-254X>

Acknowledgments. The study had no sponsorsh.

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

Received 17.03.2016

Accepted 19.04.2017

Введение

С начала эпидемии около 75 млн человек в мире заразились ВИЧ; только в 2012 г. 35,3 млн жителей планеты были инфицированы ВИЧ. По оценкам ВОЗ, около 36 млн человек умерли от заболеваний, обусловленных СПИДом [1, 2].

Для корреспонденции: Мefодьев Владимир Васильевич, доктор мед. наук, проф., e-mail: vmefodyev@mail.ru

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в РФ на 31.12.14 г., составило 913,035 тыс. человек, из них умерли по разным причинам 184,148 тыс. ВИЧ-инфицированных, в том числе 24,416 тыс. в 2014 г. (на 9,1% больше, чем в 2013 г.) [3]. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ стабильно ухудшается. В 2014 г. территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом было сообщено о 85,252 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ, что на 6,9% больше, чем в 2013 г. Показатель

заболеваемости в 2014 г. составил 58,4 на 100 тыс. населения, превысив на 5% показатель 2013 г.

Количество случаев ВИЧ-инфекции, зарегистрированных в ЯНАО с 1995 г., достигло 2,411 тыс. человек (445,15 на 100 тыс. населения). Распространенность не превышает аналогичный показатель по РФ (494,6 на 100 тыс. населения) и в 2,7 раза ниже по сравнению с УрФО (1263,25 на 100 тыс. населения). При сравнительной оценке заболеваемости в 2014 г. среди субъектов УрФО последнее ранговое место занимает ЯНАО (28,06 на 100 тыс. населения) [4].

Во всем мире заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди этнических меньшинств имеет особую значимость в силу высокой уязвимости к распространению ВИЧ, обусловленной социально-экономическими и климато-географическими факторами. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди коренных народов Севера (алеуты, инуиты) регистрируют в таких странах, как США (Аляска), Канада, Дания (Гренландия).

ВИЧ/СПИД и туберкулез входят в топ-10 основных причин смерти во всем мире и 10 инфекционных заболеваний, приводящих к смерти среди американских индейцев – коренных жителей Аляски [5]. По данным наблюдений Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), на конец 2010 г. приблизительно 3,194 тыс. человек из числа коренных народов Севера США были больны ВИЧ-инфекцией (141 на 100 тыс. населения) [6]. Уровень смертности от ВИЧ-инфекции/СПИД в США характеризуется двумя периодами, в которых смертность среди коренного населения Аляски была ниже таковой в сопоставлении с мигрантами в 1990–1998 гг., и значительно выше, чем среди мигрантов за период 1999–2009 гг. Динамика последнего периода отражает ограниченную доступность медицинской помощи для коренного населения Аляски [7, 8].

Среди населения Гренландии в 2010 г. инуиты составляют около 90%. Всего в Гренландии выявлен 171 больной ВИЧ-инфекцией. Большинство заразились через гетеросексуальный контакт 74% (127 человек), 18% (30 человек) – в результате гомосексуального контакта, 2% (3 заболевших) – при внутривенном употреблении наркотиков, у 6% (11 заболевших) путь инфицирования не установлен. Заболеваемость в Гренландии увеличилась с 3,8 в 1989 г. до 29,7 случая на 100 тыс. населения к концу 1990-х годов. Максимальная распространенность ВИЧ-инфекции среди гренландских инуитов отмечена в 2009 г. – 174,9 случая на 100 тыс. населения [9, 10].

Коренное население Канады чрезмерно вовлечено в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции. В 2006 г. 27,3% положительных результатов теста на ВИЧ были связаны с коренными народами в канадских провинциях и территориях, представляющих 6% общей численности населения. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией аборигенов Канады примерно в 4,6 раза выше заболеваемости мигрантов [11]. Исследования показали, что некоторые субпопуляции коренных народов Канады имеют больше факторов риска заражения ВИЧ [12] и более высокий уровень сероконверсии [13]. Так, в 2005 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции среди коренных народов, связанных с потребителями инъекционных наркотиков, составило 53%, в то время как удельный вес наркотического пути передачи среди всех канадцев не превышал 14% [14]. У сельских аборигенов Канады вследствие удаленности от городов и ограниченных медицинских ресурсов на местах имеют место более поздние диагно-

стика и лечение ВИЧ-инфекции [15]. Дополнительными препятствиями в доступе к медицинской помощи для коренного населения служат проявления расового неравенства, различия в культурных ценностях и верований, нехватка врачей-аборигенов [16].

В целом для представителей коренного населения северных стран, инфицированных ВИЧ, характерны:

- преобладание полового пути передачи (до 81%) [17];

- высокая частота инфекций, передаваемых половым путем (ИППП – гонорея, сифилис, хламидиоз и др.);

- трудности, связанные с осуществлением успешного лечения ВИЧ-инфекции, даже при наличии неограниченных экономических ресурсов и открытого доступа к бесплатной медицинской помощи [18–20].

Цели исследования

- Провести сравнительную характеристику ВИЧ-инфицированных представителей коренных малочисленных народов Севера (КМНС) и ВИЧ-инфицированных мигрантов по полу и возрасту.

- Выявить факторы риска ВИЧ-инфицирования.

- Определить уровень информированности коренного населения по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции/СПИДа.

- Установить уровни CD4- и CD8-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ, соотношения CD4/CD8, а также сопутствующую патологию у КМНС по сравнению с мигрантами.

Материалы и методы

Ямало-Ненецкий автономный округ (далее – ЯНАО) – субъект Российской Федерации (далее – РФ), который входит в состав Уральского федерального округа (далее – УрФО), расположен в Арктической зоне. В состав ЯНАО входят 13 муниципальных образований, в том числе 6 городских и 7 сельских округов. Административный центр – г. Салехард (см. рисунок).

Городское население составляет около 85% и проживает в 8 относительно крупных городах, оставшиеся 15% – сельские жители, проживающие в 102 малочисленных поселках, в 45 из которых менее 100 жителей.

На площади 750,3 тыс. км² проживают 541,62 тыс. человек. Из них 39,261 тыс. (7,2%) человек – представители КМНС. В структуре КМНС большую часть составляют ненцы – 29,772 тыс. человек. Среди городского населения ненцы составляют 5,109 тыс. человек (17,2%), среди сельского – 24,663 тыс. человек (82,8%).

Для ЯНАО характерны следующие особенности:

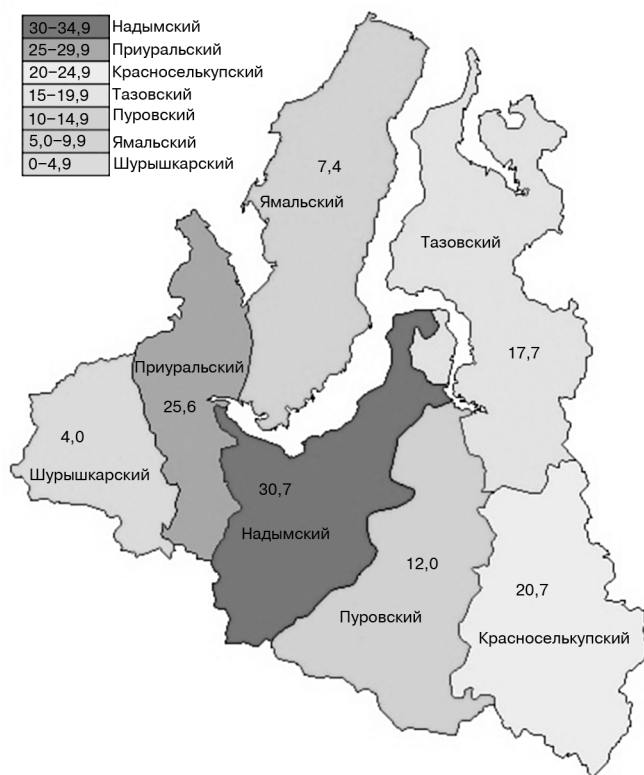
- экстремальные природные условия;

- низкая плотность населения (1,38 человека на 1 км²);

- отсутствие дорог;

- сложные погодные условия в зимнее время для совершения полетов санитарной авиацией.

В составе КМНС, проживающего на территории ЯНАО, около 17 тыс. человек ведут кочевой образ жизни. В регионе существенное значение имеют эндемичные очаги некоторых паразитарных заболеваний (дифиллоботриоз, тениаринхоз и др.), заражение которыми КМНС связано с сыроедением местных пород рыб и оленьего мяса. Проведение лечебно-профилактических мероприятий среди коренного населения, проживающего в труднодоступных малочисленных населенных пунктах, находящихся на больших расстояниях от районных центров (до 400 км), в последние годы чрезвычайно затруднено из-за снижения оснащенности авиа-



Уровень инцидентности ВИЧ-инфекции в административных районах Ямало-Ненецкого автономного округа (по среднемноголетним показателям за 2003–2012 гг.).

транспортом. В заражении коренного населения ВИЧ значительную роль играют мигранты, работающие вахтово-экспедиционным методом на территории округа, преимущественно занятые строительством, геологией и промышленностью.

Для решения поставленных задач проведен анализ карт эпидемиологического обследования очага ВИЧ-инфекции, форм № 283 «Сведения о мерах по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ-инфекцией», форм № 61 «Сведения о контактных ВИЧ», амбулаторных карт пациентов национальных поселков с результатами лабораторного обследования. Взятые в анализ ВИЧ-инфицированные пациенты были разделены на две группы: КМНС и некоренное население, состоящее на диспансерном учете в ЯНАО. В составе групп было по 45 человек, не получивших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). При этом для представителей КМНС сроки выявления ВИЧ-инфекции определены в период 2007–2014 гг., для некоренного населения – в 2007–2013 гг., с соблюдением для обеих групп равномерного годового распределения. В каждой группе определяли медиану, крайние значения, стандартные отклонения, ошибки и *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Первый случай ВИЧ-инфекции среди КМНС ЯНАО был зарегистрирован в 2000 г. В последующем ВИЧ-инфекция интенсивно распространялась в данной этнической группе, и в итоге к 2014 г. кумулятивное количество случаев достигло 128 (пораженность этноса составила 326 на 100 тыс. населения). Среднегодовой

темп прироста составил +21,1%. В гендерной структуре преобладали женщины – 68,7% (88 человек), мужчины составили 31,3% (40 больных), соотношение – 2,2:1. Сельские жители среди ВИЧ-инфицированных КМНС составили 80,5% (103 пациента), городские – 19,5% (25 пациентов), соотношение – 4,1:1. В структуре путей передачи основным является половой 89,8% (115 человек), 6,3% (9 человек) – потребители инъекционных наркотиков, у 2,9% (3 человека) путь заражения не установлен, 1% (1 ребенок) инфицирован вертикальным путем.

Наибольшая распространенность ВИЧ-инфекции среди представителей КМНС имела место на территории Надымского района: в 2013 г. – 1878,81, в 2014 г. – 2207,60 на 100 тыс. населения (прирост +17,5%); в том числе в селе Ныда: в 2013 г. – 2580,64, в 2014 г. – 2946,42 на 100 тыс. населения (прирост +14,2%), что в 4,2 и в 6,6 раза соответственно превышает окружные показатели.

Большую часть ВИЧ-инфицированных составляют ненцы – 72,6±3,9% (показатель на 100 тыс. – 289,2), на втором месте ханты – 22,6±6,6% (показатель на 100 тыс. – 195,7) (табл. 1).

При изучении факторов риска передачи ВИЧ-инфекции среди КМНС установлено, что число респондентов, начавших половую жизнь с 12–15 лет, составило 15,9% ($p < 0,001$) (табл. 2). У большинства опрошенных начало половой жизни пришлось на возраст 16–18 лет (55,6%, $p < 0,001$), на возрастную группу 19–23 лет – 26,6% ($p < 0,001$). Среди ведущих кочевой образ жизни 33% указали на начало половой жизни в 12–15 лет, а среди жителей национальных поселков – 23%. Ранее начало половой жизни у мужчин зарегистрировано в 3 раза чаще, чем у женщин (соответственно 22,2 и 7,4%). Среди поселкового населения двое и более половых партнеров в течение последних 6 мес было у 17,3%; среди ведущих кочевой образ жизни – у 9,4%; 1,9% респондентов не указали количество половых партнеров за последние 6 мес. Средства индивидуальной защиты (презервативы) используют нерегулярно 48,7% опрошенных. Этот метод защиты в возрастной группе 25–29 лет применяют 71,4%, в группе 35–39 лет – 85%, в группе 45–49 лет – 100%. Среди КМНС верно оценивают роль средств индивидуальной защиты в профилактике ВИЧ-инфекции 84% опрошенных; 17% выражают сомнение, связывая это с негативным опытом их применения. Наркотики употребляют 5,26% респондентов – жителей национальных поселков; среди кочующего населения лиц, употребляющих наркотические препараты, не выявлено.

Из числа опрошенных большинство респондентов среди коренных жителей имеют правильные представления о возможных путях заражения ВИЧ-инфекцией:

Таблица 1

Этническая структура ВИЧ-инфицированных коренных малочисленных народов Ямало-Ненецкого автономного округа

Этносы	Абс.	%	Показатель на 100 тыс. человек
Ненцы	93	72,66	289,2
Ханты	29	22,66	195,7
Селькупы	4	3,13	253,3
Эвенки	1	0,78	175,4
Коми-зыряне	1	0,78	13,5
Всего	128	100,0	266,7

Таблица 2

Факторы риска, способствующие передаче ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов Ямало-Ненецкого автономного округа

Факторы риска	%	Вероятность ошибки
Раннее начало половой жизни:		
– 12–15 лет	15,9	$p < 0,001$
– 16–18 лет	55,6	$p < 0,01$
– 19–23 лет	26,6	$p < 0,01$
– женщины 12–15 лет	7,4	$p < 0,001$
– мужчины 12–15 лет	22,2	$p < 0,001$
Двое и более половых партнеров в течение 6 мес у поселковых жителей в возрасте:	17,3	$p < 0,01$
– 16–19 лет	16,9	$p < 0,001$
– 40–44 года	20,0	$p < 0,001$
– у кочевых жителей	9,3	$p < 0,001$
Трое и более половых партнеров в течение 6 мес:	...	$p < 0,01$
– среди поселковых жителей	9,4	$p < 0,01$
Не помнят количества половых партнеров в течение 6 мес	1,9	$p < 0,01$
Использование презервативов:		
– нерегулярно	48,7	$p < 0,01$
– 16–19 лет	63,0	$p < 0,001$
– 20–24 года	53,9	$p < 0,001$
– 25–29 лет	71,4	$p < 0,001$
– 35–39 лет	85,7	$p < 0,001$
– 45–49 лет	100,0	$p < 0,001$
Употребление наркотиков	5,26	$p < 0,01$

– 67,9% ответили, что заражение происходит во время беременности, родов и кормления от инфицированных ВИЧ матерей;

– 79,3% признают, что заражение происходит при немедицинском употреблении наркотических препаратов;

– 92% считают, что инфицирование возможно при пользовании общими бритвенными приборами, нанесении татуировок.

Однако 20% респондентов считают, что можно заразиться через укусы кровососущих насекомых, при использовании общей посуды. На вопросы анкеты в отношении источника получения знаний по профилактике ВИЧ-инфекции 78% представителей КМНС, проживающих в национальных поселках, ответили, что получили эти сведения от медицинских работников, 27% – через печатную продукцию, 44% – через телевидение, 38% – через печатные СМИ.

При выявлении основных факторов и механизмов развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции среди КМНС установлены социальнообусловленные процессы, способствующие реализации риска заражения. Эпидемический процесс более интенсивно развивается в поселках постоянного проживания коренных жителей и активизируется за счет их контакта с мигрантами, прежде всего с вахтовиками. Это может иметь существенное значение в распространении ВИЧ-инфекции в общины

тундрового населения из-за наличия тесных родственных связей среди оседлых и кочующих представителей КМНС. Выявление ВИЧ-инфекции и проведение лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции среди кочующего населения осложняется их малой доступностью, в частности для проведения медицинских осмотров и добровольного тестирования на ВИЧ.

Таким образом, для КМНС ЯНАО характерны следующие социальные факторы, обуславливающие уязвимость этой группы к заражению ВИЧ:

- раннее начало половой жизни;
- рискованное половое поведение;
- возможность заражения от вновь прибывающих мигрантов;
- малая доступность медицинской помощи в условиях кочевого образа жизни.

В группе ВИЧ-положительных представителей КМНС ($n = 45$) мужчины составили 42,2±7,4%, в группе ВИЧ-положительных мигрантов ($n = 45$) – 64,4±7,1% (табл. 3). Средний возраст в группе КМНС составил 28,7±1,43 года, в группе мигрантов – 33±1,39 года ($p < 0,05$). При этом минимальный и максимальный возраст среди КМНС составил 16 и 53 года, среди мигрантов – 21 и 64 года. Наибольшее число случаев ВИЧ-инфицированных для КМНС было в возрастной группе 20–29 лет – 46,7±7,4%; для мигрантов особое значение имеют две возрастные группы 20–29 и 30–39 лет – 42,2±6,7 и 44,4±8,2% соответственно. В половозрастной структуре наиболее уязвимы женщины КМНС в возрасте 20–29 лет – 52,6±7,4%, среди мигрантов – мужчины в возрасте 30–39 лет – 55,2±7,4%. Половой путь инфицирования установлен у КМНС в 100±%. Для мигрантов половой путь составил 68,9±6,7%, наркотический – 31,1±6,7%. Третью (латентную) стадию ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского) среди КМНС наблюдали в 66,7±7,0%, среди мигрантов – в 84,4±5,4%. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания для ВИЧ-инфицированных представителей КМНС – хламидиоз (46,7±7,4%), сифилис (17,7±5,7%),

Таблица 3

Клинико-эпидемиологическая характеристика обследуемых групп ВИЧ-инфицированных среди коренного населения и мигрантов Ямало-Ненецкого автономного округа, абс. (%)

Демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов	КМНС, $n = 45$	Мигранты, $n = 45$
Пол: мужчины	19 (42,2)	29 (64,4)
Возраст (лет), $Me (min-max)$	28,7 (16–53)	33 (21–64)
Путь инфицирования:		
– половой	45 (100)	31 (68,9)
– парентеральный (инъекционный)	0 (0)	14 (31,1)
Стадия 3 ВИЧ-инфекции	30 (66,7)	38 (84,4)
Сопутствующие заболевания:		
– хронические вирусные гепатиты	2 (4,4)	13 (28,8)
– сифилис	8 (17,7)	3 (6,7)
– хламидиоз	21 (46,7)	4 (8,9)
– туберкулез	6 (13,3)	2 (4,4)
– алкоголизм	7 (15,6)	3 (6,7)

Таблица 4

Иммунологическая и вирусологическая характеристики ВИЧ-инфицированных среди коренных жителей и мигрантов Ямало-Ненецкого автономного округа (%)

Параметры	КМНС	Мигранты
Количество CD4-лимфоцитов, кл/мкл:		
– <i>Me (min–max)</i>	331,51 (3–967)	448,31 (31–1020)
– 350–850	13 (28,9)	26 (57,8)
– 851–1350	1 (2,2)	3 (6,7)
– более 1350	0 (0)	0 (0)
Вирусная нагрузка (коп/мл), <i>Me (min–max)</i>	1,4·10 ⁵ (500–2,1·10 ⁶)	9,4·10 ⁴ (242–1,0·10 ⁶)
Уровень вирусной нагрузки, коп/мл:		
– менее 5000	10 (22,2)	21 (46,7)
– 5000–100 000	22 (48,9)	15 (33,3)
– более 100 000	13 (28,9)	9 (20,0)

алкоголизм (15,6±5,4%) и туберкулез (13,3±5,1%). Лидирующие заболевания в группе мигрантов – хронические вирусные гепатиты (28,8±6,8%), затем следуют хламидиоз (8,9±4,2%), сифилис (6,7±3,7%), алкоголизм (6,7±3,7%) и туберкулез (4,4±3%). Таким образом, для группы КМНС характерна более высокая частота ИППП, алкоголизма, туберкулеза, для группы мигрантов – высокая частота хронических вирусных гепатитов.

Сравнение уровней CD4-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 в обследуемых группах населения ЯНАО показало статистически достоверные различия (*t*-критерий Стьюдента больше критического при $p < 0,05$) (табл. 4). Для ВИЧ-инфицированных представителей КМНС медиана уровня CD4-лимфоцитов составила 331,51±28,4 кл/мкл, соотношения CD4/CD8 – 0,38±0,033; для мигрантов – 448,31±34,78 кл/мкл и 0,5±0,042 соответственно ($p < 0,05$). У представителей КМНС в 68,8±6,9% CD4-лимфоциты определяли на уровне ниже 350 кл/мкл, т. е. на том уровне, при котором вероятно развитие оппортунистических инфекций и необходимо назначение ВААРТ. У трети из них уровень CD4-лимфоцитов был менее 200 кл/мкл, при котором показано назначение лекарственных средств с целью проведения профилактики оппортунистических инфекций, таких как туберкулез, пневмоцистная пневмония, кандидоз и др. В группе мигрантов снижение уровня CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл наблюдали в 35,5±7,1%, и у 1/3 из них – менее 200 кл/мкл. Сопоставление средних уровней CD8-лимфоцитов у ВИЧ-положительных представителей КМНС (963,73±73,0 кл/мкл) и мигрантов (10 109,26±76,05 кл/мкл) достоверных различий не выявило ($p > 0,05$), но в обеих группах эти показатели были выше референсных значений. Статистически значимую разницу выявляли при анализе иммунорегуляторного индекса (ИРИ) в группах сравнения ($p < 0,05$): среднее значение ИРИ для КМНС составило 0,38±0,033, для мигрантов – 0,50±0,042. Данные значения находятся ниже границ нормы, что обусловлено уменьшением количества CD4-лимфоцитов и повышением количества CD8-лимфоцитов. Последние обладают как цитотоксическими, так и супрессорными свойствами. Высокая вирусная нагрузка ВИЧ (более 100 тыс. коп/мл), на фоне которой снижение количества CD4-лимфоцитов происходит быстрее, у КМНС определяли в 28,9±6,8%, у мигрантов – в

20,0±6,0%. Статистически значимых различий при сравнении медиан вирусной нагрузки ВИЧ у КМНС (1,4·10⁵±5,3·10⁴) и мигрантов (9,4·10⁴) не обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, получены различия в частоте выявления иммунологических показателей, характеризующих глубину иммуносупрессии в сравниваемых группах ВИЧ-инфицированных среди коренных жителей и мигрантов Крайнего Севера. Значение ИРИ в популяции ВИЧ-инфицированных коренных жителей снижено за счет уменьшения количества CD4-лимфоцитов и повышения количества CD8-лимфоцитов. Последние обладают выраженными токсическими и супрессивными

свойствами. Снижение уровня CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных коренной национальности свидетельствует о вероятности развития у них оппортунистических инфекций, что требует назначения ВААРТ и профилактики оппортунистических инфекций.

Выводы

1. Для ВИЧ-инфицированных представителей КМНС характерен более молодой возраст по сравнению с мигрантами. Среди КМНС наиболее уязвимы к ВИЧ лица в возрасте 20–29 лет, женского пола, проживающие в национальных поселках.

2. В связи с наличием тесных родственных связей возможен занос ВИЧ-инфекции в общины тундрового кочующего населения.

3. В исследуемой группе ВИЧ-инфицированных КМНС в 100% случаев отмечен половой путь передачи, для мигрантов доля полового пути составляет 68,9%.

4. Третью (латентную) стадию ВИЧ-инфекции среди КМНС наблюдали в 66,7% случаев, среди мигрантов – 84,4%.

5. Для ВИЧ-инфицированных представителей КМНС характерна более высокая частота ИППП, алкоголизма, туберкулеза; для мигрантов характерна высокая заболеваемость хроническими вирусными гепатитами.

6. У ВИЧ-инфицированных представителей КМНС отмечены более низкие уровни CD4-лимфоцитов и соотношения CD4/CD8 по сравнению с мигрантами. Высокая вирусная нагрузка ВИЧ, на фоне которой снижение количества CD4-лимфоцитов происходит быстрее, у КМНС определяли в 28,9%, у мигрантов – в 20% ($p > 0,05$).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. ЮНЭЙДС. *Глобальный информационный бюллетень*. Женева; 2013.
2. ЮНЭЙДС. *СПИД в цифрах*. Женева; 2013.
3. ВИЧ-инфекция. *Информационный бюллетень* № 40. М.; 2015: 5.

4. Волова Л.Ю., Родина Е.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера. *Журнал инфектологии*. 2014; 6 (2): 76–82.
5. Cheek J.E., Holman R.C., M.S., Redd J.T., Haberling D., Hennessy T.W. Infectious disease mortality among American Indians and Alaska Natives, 1999–2009. *Am. J. Publ. Hlth*. 2014; 104 (6, Suppl. 3): S446–52.
6. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Rep., 2011; 2013; 23. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports>. Accessed July 2, 2013.
7. Reilley B., Bloss E., Byrd K.K., Iralu J., Neel L., Cheek J. Death rates from human immunodeficiency virus and tuberculosis among American Indians/Alaska Natives in the United States, 1990–2009. *Am. J. Publ. Hlth*. 2014; 104 (6, Suppl. 3): S453–9.
8. Metler R., Conway G.A., Stehr-Green J. AIDS surveillance among American Indians and Alaska natives. *Am. J. Publ. Hlth*. 1991; 81 (11): 1469–71.
9. Bjorn-Mortensen K., Ladefoged K., Obel N., Helleberg M. The HIV epidemic in Greenland – a slow spreading infection among adult heterosexual Greenlanders. *Int. J. Circumpolar Hlth*. 2013; 72: 19–558.
10. Lohse N., Ladefoged K., Pedersen L., Jensen-Fangel S., Sørensen H.T., Obel N. Low effectiveness of highly active antiretroviral therapy and high mortality in the Greenland HIV-infected population. *Scand. J. Infect. Dis*. 2004; 36 (10): 738–42.
11. Andersson N., Shea B., Archibald C., Wong T., Barlow K., Sioui G. Building on the resilience of aboriginal people in risk reduction initiatives targeting sexually transmitted infections and blood-borne viruses: The Aboriginal Community Resilience to AIDS (ACRA). *PMC Canada Author Manuscripts*. 2008; 6 (2): 89–110.
12. Jaworsky D., Monette L., Raboud J., O'Brien-Teengs D., Diong C., Blitz S. et al. Comparison of late HIV diagnosis as a marker of care for Aboriginal versus non-Aboriginal people living with HIV in Ontario. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2012; 23 (4): 96–102.
13. Lefebvre M.E., Hughes C.A., Yasui Y., Saunders L.D., Houston S. Antiretroviral treatment outcomes among foreign-born and Aboriginal peoples living with HIV/AIDS in northern Alberta. *Can. J. Publ. Hlth*. 2014; 105 (4): e251–7.
14. Craib K.J.P., Spittal P.M., Wood E. et al. Risk factors for elevated HIV incidence among Aboriginal injection drug users in Vancouver. *Can. Med. Assoc. J*. 2003; 168: 19–24.
15. *Public Health Agency of Canada. HIV/AIDS Epi Updates, November 2007*. Ottawa: Surveillance and Risk Assessment Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Agency of Canada; 2007: 47–58.
16. Pong R.W., Pitblado J.R. *Geographic Distribution of Physicians in Canada: Beyond How Many and Where*. Ottawa: Canadian Institute for Health Information; 2005: VIII.
17. Heath K.V., Comelisse P.G., Strathdee S.A. et al. HIV-associated risk factors among young Canadian Aboriginal and non-Aboriginal men who have sex with men. *Int. J. STD AIDS*. 1999; 10: 582–7.
18. Shah B.R., Gunraj N., Hux J.E. Markers of access to and quality of primary care for Aboriginal people in Ontario, Canada. *Am. J. Publ. Hlth*. 2003; 93: 798–802.
19. Smylie J. A guide for health professionals working with Aboriginal peoples. *J. SOGC*. 2001; 100: 1–11.
20. Winthereik M. The spread of HIV in Greenland. Heterosexual epidemic – risk or reality? A 10-year review of HIV transmission and preventive care. *Ugeskr. Laeg*. 1998; 160 (19): 2851–5.
5. Cheek J.E., Holman R.C., M.S., Redd J.T., Haberling D., Hennessy T.W. Infectious disease mortality among American Indians and Alaska Natives, 1999–2009. *Am. J. Publ. Hlth*. 2014; 104 (6, Suppl. 3): S446–52.
6. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Rep., 2011; 2013; 23. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports>. Accessed July 2, 2013.
7. Reilley B., Bloss E., Byrd K.K., Iralu J., Neel L., Cheek J. Death rates from human immunodeficiency virus and tuberculosis among American Indians/Alaska Natives in the United States, 1990–2009. *Am. J. Publ. Hlth*. 2014; 104 (6, Suppl. 3): S453–9.
8. Metler R., Conway G.A., Stehr-Green J. AIDS surveillance among American Indians and Alaska natives. *Am. J. Publ. Hlth*. 1991; 81 (11): 1469–71.
9. Bjorn-Mortensen K., Ladefoged K., Obel N., Helleberg M. The HIV epidemic in Greenland – a slow spreading infection among adult heterosexual Greenlanders. *Int. J. Circumpolar Hlth*. 2013; 72: 19–558.
10. Lohse N., Ladefoged K., Pedersen L., Jensen-Fangel S., Sørensen H.T., Obel N. Low effectiveness of highly active antiretroviral therapy and high mortality in the Greenland HIV-infected population. *Scand. J. Infect. Dis*. 2004; 36 (10): 738–42.
11. Andersson N., Shea B., Archibald C., Wong T., Barlow K., Sioui G. Building on the resilience of aboriginal people in risk reduction initiatives targeting sexually transmitted infections and blood-borne viruses: The Aboriginal Community Resilience to AIDS (ACRA). *PMC Canada Author Manuscripts*. 2008; 6 (2): 89–110.
12. Jaworsky D., Monette L., Raboud J., O'Brien-Teengs D., Diong C., Blitz S. et al. Comparison of late HIV diagnosis as a marker of care for Aboriginal versus non-Aboriginal people living with HIV in Ontario. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol*. 2012; 23 (4): 96–102.
13. Lefebvre M.E., Hughes C.A., Yasui Y., Saunders L.D., Houston S. Antiretroviral treatment outcomes among foreign-born and Aboriginal peoples living with HIV/AIDS in northern Alberta. *Can. J. Publ. Hlth*. 2014; 105 (4): e251–7.
14. Craib K.J.P., Spittal P.M., Wood E. et al. Risk factors for elevated HIV incidence among Aboriginal injection drug users in Vancouver. *Can. Med. Assoc. J*. 2003; 168: 19–24.
15. *Public Health Agency of Canada. HIV/AIDS Epi Updates, November 2007*. Ottawa: Surveillance and Risk Assessment Division, Centre for Infectious Disease Prevention and Control, Public Health Agency of Canada; 2007: 47–58.
16. Pong R.W., Pitblado J.R. *Geographic Distribution of Physicians in Canada: Beyond How Many and Where*. Ottawa: Canadian Institute for Health Information; 2005: VIII.
17. Heath K.V., Comelisse P.G., Strathdee S.A. et al. HIV-associated risk factors among young Canadian Aboriginal and non-Aboriginal men who have sex with men. *Int. J. STD AIDS*. 1999; 10: 582–7.
18. Shah B.R., Gunraj N., Hux J.E. Markers of access to and quality of primary care for Aboriginal people in Ontario, Canada. *Am. J. Publ. Hlth*. 2003; 93: 798–802.
19. Smylie J. A guide for health professionals working with Aboriginal peoples. *J. SOGC*. 2001; 100: 1–11.
20. Winthereik M. The spread of HIV in Greenland. Heterosexual epidemic – risk or reality? A 10-year review of HIV transmission and preventive care. *Ugeskr. Laeg*. 1998; 160 (19): 2851–5.

Поступила 17.03.2016

Принята в печать 19.04.2017

REFERENCES

1. UNAIDS. *Global Newsletter*. [YuNEYDS. *Global'nyy informatsionnyy byulleten'*]. Geneva; 2013. (in Russian)
2. UNAIDS. *AIDS in Figures*. [YuNEYDS. *SPID v tsifrah*]. Geneva; 2013. (in Russian)
3. *HIV Infection. Informational Bulletin № 40*. [VICH-infektsiya. *Informatsionnyy byulleten' № 40*]. Moscow; 2015: 5. (in Russian)
4. Volova L.Yu., Rodina E.V. The epidemiological situation of HIV infection among indigenous peoples. *Zhurnal infektologii*. 2014; 6 (2): 76–82. (in Russian)

Сведения об авторах:

Истомин Павел Владимирович, заочный аспирант Тюм-ГМУ, e-mail: stabec@yandex.ru; **Волова Людмила Юрьевна**, канд. мед. наук, главный врач Ямало-Ненецкого окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; **Романова Анна Арфьевна**, зав. патолого-анатомическим отделением БГУЗ ЯНАО «Надымская ЦРБ».

ОБЗОРЫ

© СИНИКИН В.А., БЕЛОБОРОДОВ В.Б., 2017

УДК 616.24-002-02:615.816.2]-078-084

Синикин В.А., Белобородов В.Б.

ПРОСПЕКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ КОЛОНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ КАК ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ, СВЯЗАННОЙ С ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ЛЕГКИХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 127994, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Введение. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), является наиболее частым видом нозокомиальных инфекций. Она характеризуется высокой летальностью (24–76%), приводит к увеличению продолжительности ИВЛ и лечения пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), существенно удлинению госпитализации и повышению стоимости лечения. Целью исследования было проведение систематического анализа современной литературы, посвященной проблеме бактериальной колонизации дыхательных путей, диагностике и профилактике нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких (НПИВЛ). Задачи исследования: определение значения бактериальной колонизации дыхательных путей в клинической практике, возможностей мониторинга и профилактики бактериальной колонизации дыхательных путей, а также диагностики и профилактики НПИВЛ на основании данных о колонизации дыхательных путей. Для решения поставленных задач был проведен поиск в научных медицинских базах Medscape и Pubmed публикаций по рубрикам, включающим указанные проблемы. Заключение. Бактериальная колонизация дыхательных путей потенциальными возбудителями инфекции является одним из ключевых этапов развития НПИВЛ. Проведение проспективного мониторинга бактериальной колонизации (в сочетании с лабораторными и инструментальными методами, клинической симптоматикой) позволяет в проспективном режиме получать актуальную микробиологическую информацию и в случае возникновения пневмонии проводить целенаправленную антибактериальную терапию в реальном времени. Однако до настоящего времени этот подход не является стандартным и требует дальнейшего совершенствования. На его основе могут быть разработаны рекомендации по выбору времени, характера, технологии и персонализации мер профилактики НПИВЛ.

Ключевые слова: бактериальная колонизация дыхательных путей; нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких; НПИВЛ; диагностика НПИВЛ; профилактика НПИВЛ.

Для цитирования: Синикин В.А., Белобородов В.Б. Проспективный мониторинг колонизации дыхательных путей как подход к профилактике нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (3): 139-144. DOI: 10.17816/EID40974

Sinikin V.A., Beloborodov V.B.

PROSPECTIVE MONITORING OF AIRWAY COLONIZATION AS WAY TO VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA PROPHYLAXIS

Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation, 125993

Introduction. Ventilator-associated pneumonia is the most common type of nosocomial infection. It's characterized high mortality (24–76%), leads to increase of mechanical ventilation length, length of stay in intensive care units, significant increase of hospital length of stay and cost of care. The aim of this study was to perform the systematic analysis of the current literature devoted to the problem of airway bacterial colonization and ventilator-associated pneumonia (VAP) prophylaxis. Objectives of the study: the definition of the value of airway bacterial colonization in clinical practice, feasibility of airway bacterial colonization monitoring, prophylaxis, VAP diagnosis and prophylaxis which based on the bacterial colonization monitoring data. For the solution of the designated objectives in the scientific medical databases Medscape and Pubmed there was performed the search for the publications on subject headings, covering these problems.

Conclusion. Airway bacterial colonization by potential infectious agent is a one of the key stage in VAP development. Prospective bacterial colonization monitoring (in addition to laboratory and instrumental analysis, clinical presentation) enable to get current microbiological data in prospective mode and to provide the targeted real-time antibacterial therapy in case of pneumonia onset. But at present this way is not conventional and requires additional improvement. The guidelines to selection of time, type, technology and personalization VAP prophylaxis methods can be developed on basis of this technique.

Key words: airway bacterial colonization; ventilator-associated pneumonia; VAP; VAP diagnosis; VAP prophylaxis.

For citation: Sinikin V.A., Beloborodov V.B. Prospective monitoring of airway colonization as way to ventilator-associated pneumonia prophylaxis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (3): 139-144. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40974

For correspondence: Sinikin Vladimir Aleksandrovich, postgraduate student of Infection Disease department, e-mail: sabaot@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 17.04.2017

Accepted 19.04.2017

Для корреспонденции: Синикин Владимир Александрович, аспирант кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: sabaot@mail.ru

Введение

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПИВЛ), – одно из самых предсказуемых осложнений искусственной вентиляции легких и развивается у 9–27% пациентов, а по некоторым данным, у каждого третьего, находящегося на ИВЛ [1–3]. Распространенность НПИВЛ составляет 13,6 – 20 случаев заболевания на 1000 дней проведения ИВЛ, а риск возникновения возрастает на 3% ежедневно в первые 5 сут ИВЛ, на 2% – в следующие 5–10 сут и на 1% – в последующий период [4–7]. Около половины всех случаев НПИВЛ возникает в первые 4 дня искусственной вентиляции легких. Кроме того, актуальность НПИВЛ определяется высокой летальностью (24–76%) и значительными затратами, связанными с лечением [2, 8–12].

Бактериальная колонизация дыхательных путей является важным этапом развития НПИВЛ. В физиологических условиях удаление секрета из трахеи, гортани и глотки происходит с помощью мукоцилиарного клиренса и кашля. При интубации трахеи клиренс микробов в ротоглотке нарушен, что приводит к увеличению числа микроорганизмов, колонизирующих полость рта. Они колонизируют верхние дыхательные пути, вместе с секретом накапливаются в пространстве над манжеткой интубационной трубки, частично проникая в трахею между слизистой и манжеткой. Наличие эндотрахеальной трубки приводит к раздражению и воспалению на поверхности слизистой трахеи, нарушает локальные механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий и приводит к локальному повреждению эпителия дыхательных путей, усиливая воспаление. Этот процесс сопровождается распространением бактерий ниже манжетки интубационной трубки, формированием на поверхности трубки микробной биопленки, миграцией и попаданием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в дистальные отделы дыхательных путей, дальнейшей колонизацией нижних дыхательных путей. Эти этапы являются необходимыми условиями, предшествующими развитию пневмонии. Турбулентные потоки воздуха в дыхательных путях, создаваемые аппаратом ИВЛ при раздувании легких, способствуют распространению бактерий с поверхности интубационной трубки и слизистой в неконтаминированные отделы легких [1, 13, 14].

Методы бактериологической верификации диагноза

С целью микробиологической верификации диагноза НПИВЛ в настоящее время применяются по отдельности или в комбинации следующие методы: бактериологическое исследование (качественное и количественное), молекулярно-генетическую диагностику (качественную и количественную ПЦР-диагностику, только для идентификации – времяпролетную масс-спектрометрию, секвенирование по гену 16S рибосомальной РНК или полногеномное). В рутинной клинической практике обычно применяются методы количественного/полуколичественного посева (Коха или разведений), а для идентификации бактерий – культуральный метод, времяпролетная масс-спектрометрия, качественный вариант ПЦР-диагностики. Те же самые методы могут применяться для изучения бактериальной колонизации, однако предпочтение отдается количественным методам, позволяющим оценить динамические параметры этого процесса.

Для получения образцов, подходящих для микробиологического исследования, используются инвазивные (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) небронхоскопиче-

ский или бронхоскопический БАЛ, с использованием защищенных щеток) и неинвазивные (трахеальная аспирация) методы. В 2014 г. был опубликован метаанализ 5 исследований, посвященных сравнению инвазивных и неинвазивных методов забора образцов для микробиологического исследования. Не было обнаружено влияния методов забора клинического материала на интенсивность применения антибактериальной терапии, исходы заболевания, продолжительность ИВЛ и пребывания в отделении интенсивной терапии [15]. При микробной нагрузке $\geq 10^3$ КОЕ/мл чувствительность количественного исследования образцов, взятых с помощью защищенных щеток, составила 48%, количественного исследования БАЛ – 57%, трахеального аспирата (количественная или полуколичественная методика) – 75%. При микробной нагрузке $\geq 10^5$ КОЕ/мл специфичность результатов исследования варьировала от 47% при трахеальной аспирации (по количественной или полуколичественной методике), до 80% – для количественного исследования БАЛ и 83% – для трахеальной аспирации. При микробной нагрузке $\geq 10^3$ КОЕ/мл прогностическая значимость методик диагностики НПИВЛ составила 60% – для защищенных щеток, 61% – для трахеального аспирата (количественная или полуколичественная методика); 77% – для БАЛ при $\geq 10^4$ КОЕ/мл и 81% – для трахеального аспирата при $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Таким образом, не существует универсального идеального метода забора образца из дыхательных путей: большей чувствительностью обладает полуколичественное исследование трахеального аспирата, большей специфичностью – количественное исследование образцов, полученных бронхоскопическими методами. При этом количественное исследование трахеального аспирата эквивалентно количественному исследованию образцов БАЛ [16]. Таким образом, с учетом относительной простоты и низкой инвазивности метода, достаточной чувствительности и специфичности, возможности и безопасности многократных рутинных исследований, трахеальная аспирация с последующим количественным посевом является оптимальной для изучения бактериальной колонизации дыхательных путей.

Микробиом дыхательных путей

В 2010 г. были опубликованы данные, доказывающие нестерильность нижних дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой без признаков инфекции дыхательных путей и легких. Материал забирали с помощью БАЛ и «защищенных» щеток, а идентификация наличия бактерий проводилась с помощью секвенирования 16s рибосомальной РНК. Секвенирование применялось для того, чтобы определить суммарное количество бактерий, а не только ту часть, которая может быть выделена классическими микробиологическими методами [17]. В результате реализации проекта «Микробиом человека» были получены новые данные: дыхательные пути здорового человека заселены микробами, различающимися по своему видовому составу в определенных отделах дыхательных путей. Состав микрофлоры дыхательных путей здорового человека и человека с респираторным заболеванием существенно отличается друг от друга, причем не только по одному ведущему патогену.

Структура микробиома легких определяется сочетанием трех факторов: миграцией микробов в дыхательные пути, их элиминацией из дыхательных путей и условиями среды (определенного отдела дыхательных путей), и состав микробиома опосредован их изменением [18].

Миграция бактерий в дыхательных путях осуществляется с помощью микроаспирации, ингаляции, роста и распространения по слизистой оболочке. Элиминация микробов происходит в результате кашля, мукоцилиарного клиренса и иммунных механизмов (врожденные и приобретенные). Под условиями среды для бактерий следует понимать обеспеченность питательными веществами, парциальное давление кислорода, температуру, pH среды, концентрацию и активацию воспалительных клеток, локальную конкуренцию с другими микробами, взаимодействие с эпителиальными клетками.

У здорового человека процессы миграции и элиминации микробов в дыхательных путях находятся в состоянии равновесия, нарушение которого ведет к развитию заболевания [19]. Следует отметить значительное изменение условий среды при заболеваниях нижних дыхательных путей, приводящее к формированию свободных экологических ниш, способствующих селективному размножению определенных бактерий. В 2015 г. в рамках проекта «Микробиом человека» с помощью БАЛ и секвенирования по 16s рибосомальной РНК Dickson и соавт. было проведено исследование, целью которого было создание модели биогеографии легких (см. рисунок). Авторы приводят список семейств и родов бактерий, обнаруженных в нижних дыхательных путях 15 здоровых испытуемых: *Streptococcaceae: Streptococcus; Prevotellaceae: Prevotella; Fusobacteriaceae: Fusobacterium; Veillonellaceae: Veillonella, Megasphaera; Methylobacteriaceae: Methylobacterium; Neisseriaceae: Neisseria; Oxalobacteraceae: Janthinobacterium; Pasteurellaceae: род не классифицирован; Leptotrichiaceae: Leptotrichia; Sphingobacteriaceae: Pedobacter; Comamonadaceae: Pelomonas* [20].

В представлениях о микробиоме дыхательных путей человека остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения: индивидуален ли микробиом и его биогеография у человека, как происходит изменение микробиома при патологических процессах и как это влияет на развитие заболеваний дыхательных путей, имеются ли возможности коррекции микробиома.

Значение бактериальной колонизации дыхательных путей

Оценка этиологической структуры и динамики колонизации дыхательных путей позволяет прогнозировать развитие таких осложнений ИВЛ, как трахеобронхит и нозокомиальная пневмония, связанных с ИВЛ; контролировать чувствительность колонизирующей флоры, что облегчает выбор режима антибактериальной терапии в реальном времени, сразу после диагностики пневмонии. Например, колонизация ротоглотки *Streptococcus pneumoniae*, анаэробами, реже *Haemophilus influenzae* характерна для многих здоровых людей, тогда как колонизация ротоглотки грамотрицательными бактериями, и прежде всего *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, в норме встречается крайне редко. Вероятность орофарингеальной колонизации, а затем и нижних дыхательных путей *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре (в том числе в результате контаминации нозокомиальной флорой) и (или) степени тяжести заболевания, а риск развития нозокомиальной пневмонии у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей грамотрицательными бактериями выше почти в 10 раз [21–23]. Определение чувствительности бактерий дыхательных путей пациента к антибиотикам до развития НПИВЛ позволяет суще-

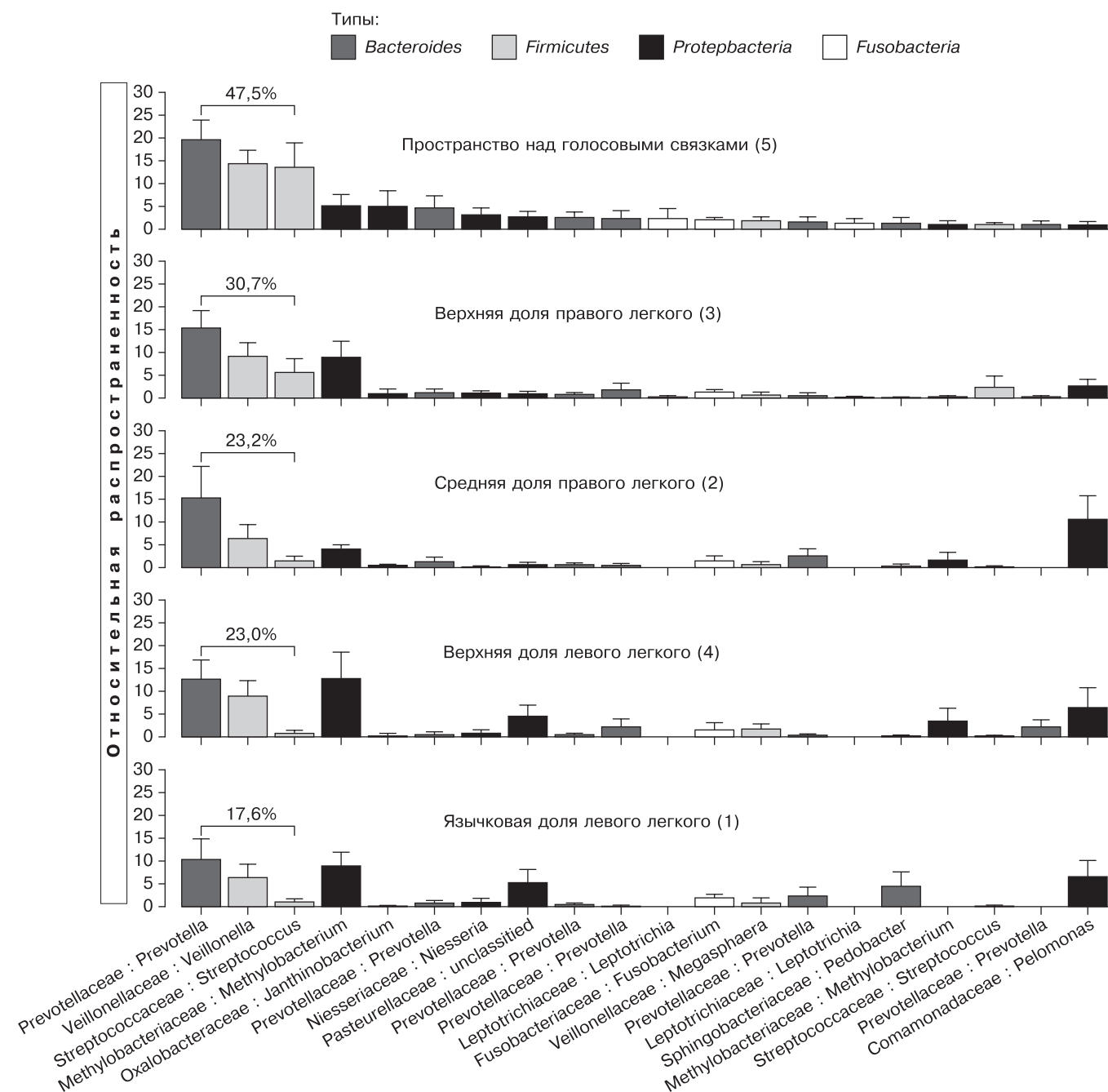
ственно оптимизировать противомикробную терапию, сделать ее целенаправленной с самого начала. Достижение порогового диагностического значения количества бактерий-колонизаторов в совокупности с клиническими и лабораторными данными (гипертермия, лейкоцитоз $>12\ 000/\text{мм}^3$ или лейкопении $<4000/\text{мм}^3$, снижение оксигенации) в отсутствии очаговых или инфильтративных изменений в легких, согласно протоколу международного центра контроля и профилактики заболеваний (2017), можно рассматривать как инфекционное осложнение, связанное с ИВЛ (включая трахеобронхит) и сопряженное с риском развития НПИВЛ. Перечисленные особенности обосновывают актуальность мониторинга бактериальной колонизации дыхательных путей у пациентов с ИВЛ для более своевременного начала и оптимизации мероприятий по профилактике НПИВЛ.

Бактериальная колонизация дыхательных путей и профилактика нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ

Бактериальная колонизация дыхательных путей является этапом развития НПИВЛ, поэтому многие методы профилактики направлены на ее контроль. К ним относится орофарингеальная селективная деконтаминация, при которой топическое применение антибактериальных препаратов приводит к снижению летальности от НПИВЛ на 14% [24]. По данным рандомизированного исследования в Нидерландах, комбинация топического и перорального применения антибиотиков также привела к снижению летальности от НПИВЛ на 17% [25].

Другим подходом к профилактике колонизации дыхательных путей является изменение технологии изготовления трубок для интубации трахеи. Применение эндотрахеальных трубок с антибактериальным покрытием, например, на основе серебра. Покрытие препятствует формированию биопленок на поверхности трубки, предотвращая колонизацию и развитие НПИВЛ. При использовании трубок с серебряным покрытием наблюдалось снижение риска НПИВЛ на 35,9% [26]. Разработаны трубки из полиуретана с более плотно прилегающей к поверхности дыхательных путей манжетой, препятствующей проникновению секрета с микроорганизмами из полости рта в нижележащие отделы дыхательных путей [27] или возможностью постоянной аспирации инфицированного секрета из надманжеточного пространства, их внедрение привело к снижению возникновения НПИВЛ на 12% [28, 29].

Нельзя не упомянуть внедрение комплекса мер, направленных на профилактику НПИВЛ, называемые связки мер (bundle). Большинство из них направлены на профилактику тромбоза глубоких вен, формирования стресс-язв в желудочно-кишечном тракте, обязательных промежутков в седации в течение суток и приподнятого положения верхней половины тела. Перечисленные выше компоненты представляют собой наиболее распространенные связки мер, разработанные международным институтом улучшения медицинской помощи в 2004 г. Соблюдение перечисленных мер эффективно снижает частоту возникновения НПИВЛ. В данный профилактический комплекс нередко включается еще один компонент – гигиена полости рта хлоргексидином. Имеются противоречивые сведения относительно эффективности этого подхода, однако, согласно данным мультицентрового исследования и исследования клиники Мейо, этот компонент повышает эффективность профилактики [30, 31].



Относительная распространенность представителей респираторной микробиоты в образцах, взятых из различных отделов легких [20].

Неоднозначной и требующей дальнейшего изучения является профилактика бактериальной колонизации дыхательных путей и НПИВЛ с помощью ингаляций антибактериальных препаратов. Профилактика НПИВЛ ингаляционным введением антибиотиков описана в 1973 г., когда в рандомизированном контролируемом исследовании у 58 пациентов при ингаляции полимиксина В не было обнаружено снижения частоты развития НПИВЛ по сравнению с контрольной группой [32]. Однако уже в 1975 г. по результатам сравнения ингаляции полимиксина ($n = 335$) и плацебо ($n = 337$) было показано значительное снижение частоты НПИВЛ [33]. В 1994 г. было получено подтверждение значительного снижения развития НПИВЛ у пациентов, получавших ингаляционно колистин, в сравнении

с контрольной группой [34]. В 2006 г. был проведен метаанализ 8 исследований (5 рандомизированных контролируемых и 3 обсервационных), в 3 из которых проводилась ингаляция гентамицина, в 3 – полимиксина, в 1 – тобрамицина, в 1 – цефтазидима, всего изучена 1877 пациентов. Целью работы была оценка преимуществ ингаляционной профилактики перед системным профилактическим применением антибиотиков. Обнаружено, что НПИВЛ реже возникала у пациентов с антибактериальной профилактикой по сравнению с группой контроля (соотношение шансов 0,49, 95% ДИ 0,32–0,76). Однако не было получено значимого уменьшения летальности при использовании ингаляционных антибиотиков (соотношение шансов 0,86, 95% ДИ 0,55–1,32). Нужно указать, что оценка угрозы раз-

вития множественной лекарственной устойчивости не проводилась, использовались различные препараты, а у части включенных в метаанализ пациентов не применяли ИВЛ [35]. В 2015 г. опубликованы результаты моноцентрового рандомизированного контролируемого исследования по ингаляционной профилактике НПИВЛ у 168 пациентов: не выявлено значимых различий в частоте возникновения НПИВЛ между группами пациентов, получавших антибиотик или физиологический раствор (16,7 против 29,8%; $p = 0,07$). Тем не менее значительно меньшая заболеваемость НПИВЛ, вызванной грамотрицательными бактериями или бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, наблюдалась именно у группы, получавшей колистин [36].

Существуют также исследования по профилактике НПИВЛ с помощью системного введения антибиотиков. У пациентов с комой в результате инсульта, тяжелой черепно-мозговой травмы и остановки сердца показано значительное снижение частоты возникновения НПИВЛ (7 против 27,6; $p < 0,01$), укорочение продолжительности ИВЛ ($6,4 \pm 6,5$ дня против $9,7 \pm 9,6$; $p = 0,02$) и пребывания в реанимационном отделении ($9,7 \pm 9,8$ дня против $14,9 \pm 13,9$; $p = 0,01$) в группе, получающей антибиотикопрофилактику, не наблюдалось влияния антибиотикопрофилактики на летальность и частоту выявления антибиотико-резистентных штаммов бактерий [37]. У пациентов с ожоговой травмой ($n = 2893$) в Японии было показано снижение летальности у пациентов с ИВЛ (36,6 против 47%, ДИ 95%), которое было связано со снижением развития НПИВЛ [38].

Заключение

НПИВЛ представляет собой широко распространенное грозное инфекционное осложнение ИВЛ, характеризующееся высокой летальностью и затратами на лечение. Бактериальная колонизация дыхательных путей потенциальными возбудителями инфекции является одним из ключевых этапов развития этого процесса. Проведение проспективного мониторинга бактериальной колонизации (в сочетании с лабораторными и инструментальными методами, клинической симптоматикой) позволяет в проспективном режиме получать актуальную микробиологическую информацию и в случае возникновения пневмонии проводить целенаправленную антибактериальную терапию в реальном времени. Однако до настоящего времени этот подход не является стандартным и требует дальнейшего совершенствования. На его основе могут быть разработаны рекомендации по выбору времени, характера, технологии и персонализации мер профилактики НПИВЛ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 867–903.
- Rello J., Ollendorf D.A., Oster G., Vera-Llonch M., Bellm L., Redman R. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002; 122 (6): 2115–21.
- Spalding M.C., Cripps M.W., Minshall C.T. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit. Care Clin.* 2017; 33 (2): 277–92.
- Kollef M.H., Chastre J., Fagon J.Y. et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (10): 2178–87.
- Rello J., Jubert P., Vallés J., Artigas A., Rué M., Niederman M.S. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23 (5): 973–8.
- Berthelot P., Grattard F., Mahul P. et al. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (3): 503–12.
- Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J., Griffith L.E., Guyatt G.H., Leasa D. et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129 (6): 433–40.
- Choudhuri A.H. Ventilator-Associated Pneumonia: When to hold the breath? *Int. J. Crit. Illn. Inf. Sci.* 2013; 3: 169–74.
- Zimlichman E., Henderson D., Tamir O., Franz C., Song P., Yamin C.K. et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173 (22): 2039–46.
- Safdar N., Dezfulian C., Collard H.R., Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (10): 2184–93.
- Bouadma L., Sonneville R., Garrouste-Orgeas M. et al. OUTCOM-AREA Study Group Ventilator-associated events: prevalence, outcome, and relationship with ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2015; 43 (9): 1798–806.
- Dick A.W., Perencevich E.N., Pogorzelska-Maziarz M., Zwanziger J., Larson E.L., Stone P.W. A decade of investment in infection prevention: a cost-effectiveness analysis. *Am. J. Infect. Control.* 2015; 43 (1): 4–9.
- Tumbarello M., De Pascale G., Treccarichi E.M. et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (4): 682–92.
- Adair C.G., Gorman S.P., Feron B.M., Byers L.M., Jones D.S., Goldsmith C.E. et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999; 25 (10): 1072–6.
- Berton D.C., Kalil A.C., Teixeira P.J. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 10: 15.
- Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: 13.
- Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010; 5: e8578.
- Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet.* 2014; 384: 691–702.
- Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog.* 2015; 11: e1004923.
- Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M. et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12: 821–30.
- Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V., Lichtenberg D.A., Make B.J., McCabe W.R. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (5): 792–6.
- Winterbauer R.H., Durning R.B. Jr, Barron E., McFadden M.C. Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95 (1): 67–8.
- Holzappel L., Chevret S., Madinier G., Ohen F., Demingon G., Coupry A., Chaudet M. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 1132–8.
- de Smet A.M., Kluytmans J.A., Cooper B.S. et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (1): 20–31.
- Daneman N., Sarwar S., Fowler R.A. et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13 (4): 328–41.
- Kollef M.H., Afessa B., Anzueto A. et al. NASCENT Investigation Group. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *J.A.M.A.* 2008; 300 (7): 805–13.
- Bowton D.L., Hite R.D., Martin R.S. The impact of hospital-wide use of a tapered cuff endotracheal tube on VAP incidence. *Respir. Care.* 2013; 58 (10): 1582–7.
- Bouza E., Perez M.J., Munoz P. et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the post-operative period of major heart surgery. *Chest.* 2008; 134: 938–46.
- Lacherade J.C., De Jonghe B., Guezennec P. et al. Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 910–7.

30. O'Horo J., Lan H., Thongprayoon C., Schenck L., Ahmed A., Dziadzko M. "Bundle" Practices and Ventilator-Associated Events: Not Enough. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016; 37 (12): 1453–7.
31. Eom J.S., Lee M.S., Chun H.K., Choi H.J., Jung S.Y., Kim Y.S. et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: A multicenter study. *Am. J. Infect. Control*. 2014; 42 (1): 34–7.
32. Greenfield S., Teres D., Bushnell L.S. et al. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 2935–40.
33. Klick J.M., du Moulin G.C., Hedley-Whyte J. et al. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 514–9.
34. Rouby J.J., Poëte P., Martin de Lassale E. et al. Prevention of gram negative nosocomial pneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 187–92.
35. Falagas M.E., Siempos I.I., Bliziotis I.A. et al. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit. Care*. 2006; 10: R123.
36. Karvouniaris M.M.D., Zygoulis P., Triantaris A. et al. Nebulized colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 1732–9.
37. Valles J., Peredo R., Burgueno M.J., Rodrigues de Freitas A.P., Millan S. et al. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. *Chest*. 2013; 143: 1219–25.
38. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: Propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (1): 60–6.

Поступила 17.04.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Белобородов Владимир Борисович, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: vb_beloborodov@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.61-008.64-036.11-092-08

Тетова В.Б., Бургасова О.А., Волкова В.М., Беляева Н.М.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К СИНДРОМУ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 127994, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

В обзоре рассмотрены данные, касающиеся этиопатогенеза и клинических проявлений острой печеночной недостаточности (ОПН), а также потенциальные варианты альтернативного лечения: ортотопической трансплантации печени (ОТП) и современные подходы к ведению пациентов. Синдром острой печеночной недостаточности (ОПН), несмотря на успехи интенсивной терапии, представляет собой клинический синдром с высоким уровнем смертности. Синдром ОПН, особенно у здоровых взрослых лиц в возрасте 30 лет, и старше представляет значимую междисциплинарную проблему в аспекте диагностики и тактики ведения. Клиническая картина наиболее часто представлена печеночной дисфункцией, развитием коагулопатии и изменением биохимических показателей функции печени; с развитием энцефалопатии и полиорганной недостаточности. Летальность при этом синдроме достигает 50% [1–3]. Высокая летальность, тяжесть течения, этиологическая неоднородность обуславливают необходимость разработки стандартов поддерживающей терапии [4]. Благодаря достижениям в области интенсивной терапии и использованию экстренной трансплантации печени показатели выживаемости в последние годы значительно улучшились [5].

Ключевые слова: печеночная недостаточность; этиопатогенез; вирусы; гепатотоксичность; лечение; трансплантация печени.

Для цитирования: Тетова В.Б., Бургасова О.А., Волкова В.М., Беляева Н.М. Междисциплинарный подход к синдрому острой печеночной недостаточности. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (3):144-152. DOI: 10.17816/EID40974

Tetova V.B., Burgasova O.A., Volkova V.M., Belyaeva N.M.

INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE SYNDROME OF ACUTE HEPATOCYCLIC FAILURE

Russian Medical Academy on Continual Professional Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

In the review the data concerning an etiopathogenesis and clinical manifestations of the acute liver failure (ALF) and also potential options of alternative treatment are considered: Orthotopic transplantation of liver and modern approaches to patient maintenance. The ALF syndrome, despite the progress in the intensive therapy modes, represents a clinical syndrome with the high mortality rate. In healthy adults, especially in cases aged of up to 30 years ALF syndrome represents a significant interdisciplinary problem in terms of diagnostics and maintenance tactics. The clinical picture is most often presented by the hepatic dysfunction, development of a coagulopathy and change of biochemical indices of the liver function, with the development of encephalopathy and polyorganic insufficiency. The lethality rate in this syndrome reaches 50%. The high mortality rate, severity of the course, etiologic heterogeneity causes the need of the development of standards for the supporting therapy. Thanks to achievements in the field of the intensive therapy and the use of the emergency transplantation of a liver allograft survival indices have considerably been improved in recent years.

Keywords: liver failure; etiopathogenesis; viruses; hepatotoxicity; treatment; liver transplantation.

Для корреспонденции: Тетова Вера Борисовна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: tetovera@yandex.ru

30. O'Horo J., Lan H., Thongprayoon C., Schenck L., Ahmed A., Dziadzko M. "Bundle" Practices and Ventilator-Associated Events: Not Enough. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016; 37 (12): 1453–7.
31. Eom J.S., Lee M.S., Chun H.K., Choi H.J., Jung S.Y., Kim Y.S. et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: A multicenter study. *Am. J. Infect. Control*. 2014; 42 (1): 34–7.
32. Greenfield S., Teres D., Bushnell L.S. et al. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. I. Effect on the colonization pattern of the upper respiratory tract of seriously ill patients. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 2935–40.
33. Klick J.M., du Moulin G.C., Hedley-Whyte J. et al. Prevention of Gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 514–9.
34. Rouby J.J., Poëte P., Martin de Lassale E. et al. Prevention of gram negative nosocomial pneumonia by intratracheal colistin in critically ill patients. Histologic and bacteriologic study. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 187–92.
35. Falagas M.E., Siempos I.I., Bliziotis I.A. et al. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit. Care*. 2006; 10: R123.
36. Karvouniaris M.M.D., Zygoulis P., Triantaris A. et al. Nebulized colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 1732–9.
37. Valles J., Peredo R., Burgueno M.J., Rodrigues de Freitas A.P., Millan S. et al. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. *Chest*. 2013; 143: 1219–25.
38. Tagami T., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: Propensity score analysis of a Japanese nationwide database. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (1): 60–6.

Поступила 17.04.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Белобородов Владимир Борисович, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: vb_beloborodov@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.61-008.64-036.11-092-08

Тетова В.Б., Бургасова О.А., Волкова В.М., Беляева Н.М.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К СИНДРОМУ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 127994, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

В обзоре рассмотрены данные, касающиеся этиопатогенеза и клинических проявлений острой печеночной недостаточности (ОПН), а также потенциальные варианты альтернативного лечения: ортотопической трансплантации печени (ОТП) и современные подходы к ведению пациентов. Синдром острой печеночной недостаточности (ОПН), несмотря на успехи интенсивной терапии, представляет собой клинический синдром с высоким уровнем смертности. Синдром ОПН, особенно у здоровых взрослых лиц в возрасте 30 лет, и старше представляет значимую междисциплинарную проблему в аспекте диагностики и тактики ведения. Клиническая картина наиболее часто представлена печеночной дисфункцией, развитием коагулопатии и изменением биохимических показателей функции печени; с развитием энцефалопатии и полиорганной недостаточности. Летальность при этом синдроме достигает 50% [1–3]. Высокая летальность, тяжесть течения, этиологическая неоднородность обуславливают необходимость разработки стандартов поддерживающей терапии [4]. Благодаря достижениям в области интенсивной терапии и использованию экстренной трансплантации печени показатели выживаемости в последние годы значительно улучшились [5].

Ключевые слова: печеночная недостаточность; этиопатогенез; вирусы; гепатотоксичность; лечение; трансплантация печени.

Для цитирования: Тетова В.Б., Бургасова О.А., Волкова В.М., Беляева Н.М. Междисциплинарный подход к синдрому острой печеночной недостаточности. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (3):144-152. DOI: 10.17816/EID40977

Tetova V.B., Burgasova O.A., Volkova V.M., Belyaeva N.M.

INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE SYNDROME OF ACUTE HEPATOCYCLIC FAILURE

Russian Medical Academy on Continual Professional Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

In the review the data concerning an etiopathogenesis and clinical manifestations of the acute liver failure (ALF) and also potential options of alternative treatment are considered: Orthotopic transplantation of liver and modern approaches to patient maintenance. The ALF syndrome, despite the progress in the intensive therapy modes, represents a clinical syndrome with the high mortality rate. In healthy adults, especially in cases aged of up to 30 years ALF syndrome represents a significant interdisciplinary problem in terms of diagnostics and maintenance tactics. The clinical picture is most often presented by the hepatic dysfunction, development of a coagulopathy and change of biochemical indices of the liver function, with the development of encephalopathy and polyorganic insufficiency. The lethality rate in this syndrome reaches 50%. The high mortality rate, severity of the course, etiologic heterogeneity causes the need of the development of standards for the supporting therapy. Thanks to achievements in the field of the intensive therapy and the use of the emergency transplantation of a liver allograft survival indices have considerably been improved in recent years.

Keywords: liver failure; etiopathogenesis; viruses; hepatotoxicity; treatment; liver transplantation.

Для корреспонденции: Тетова Вера Борисовна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: tetovera@yandex.ru

For citation: Tetova V.B., Burgasova O.A., Volkova V.M., Belyaeva N.M. Interdisciplinary approach to the syndrome of acute hepatic failure. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (3): 144-152. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40977

For correspondence: Vera B. Tetova, MD, PhD, associate professor of the Department of infectious diseases of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation. E-mail: tetovera@yandex.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.04.2017

Accepted 19.04.2017

Значительные трудности в ведении пациентов с ОПН представляют адекватная оценка клинического статуса пациентов и установление истинной этиологии заболевания, поскольку некоторые варианты ОПН требуют немедленной и специфической терапии. Наиболее частыми причинами развития ОПН в экономически развитых странах мира являются: лекарственно индуцированная гепатотоксичность, в особенности связанная с использованием ацетаминофена, или вирусные гепатиты. Исходы ОПН ассоциированы с этиологией, степенью выраженности энцефалопатии и связанных с ней причин, являющихся ведущей причиной смерти у этой категории пациентов, основной из которых является отек мозга. Интенсивное наблюдение за этими пациентами, своевременная диагностика являются важными компонентами комплекса лечебно-диагностических мероприятий, направленных на выживание и стабилизацию состояния больного для последующих шагов до момента обеспечения его донорской печенью. Синдром ОПН до настоящего времени остается жизнеугрожающим и сложно контролируемым состоянием.

Основные клинические проявления острой печеночной недостаточности

Под широким термином ОПН лежит как фульминантная печеночная недостаточность, так и субфульминантная печеночная недостаточность. Определение «фульминантная печеночная недостаточность» (ФПН) обозначающее потенциально обратимую тяжелую печеночную дисфункцию с развитием печеночной энцефалопатии (ПЭ) в течение восьми недель от начала заболевания у пациентов без предшествующих заболеваний печени, остается актуальным и сегодня. Определение «субфульминантная печеночная недостаточность» используется для пациентов с заболеваниями печени в условиях развития печеночной энцефалопатии в периоде до 26 нед от начала заболевания [6].

Более современные определения согласуются с различными фенотипами заболевания, основываются на оценке интервала между появлением первых симптомов болезни и развитием энцефалопатии [7]. Оценка длительности этого интервала обеспечивает «ключи» к определению причин заболевания, вероятных осложнений и прогноза при использовании только поддерживающей терапии [8–10]. В крайне тяжелых ситуациях ОПН этот интервал составляет около недели или меньше. Подострые случаи ОПН важно распознать и дифференцировать с хроническими заболеваниями печени, часто ассоциированные с лекарственно-индуцированными поражениями печени. Пациенты с подострым течением, несмотря на менее выраженную степень коагулопатии и энцефалопатии, имеют худший исход при проведении только медикаментозной терапии при сравнении с пациентами, у которых болезнь имеет более быстрое разви-

тие. Основные клинические симптомы, объединенные в синдром ОПН, включают следующие клинические проявления: энцефалопатию, отек мозга, желтуху, асцит, изменение границ печеночной тупости, кровавую рвоту, мелену, тахикардию и гипотонию.

Причины острой печеночной недостаточности

Синдром острой печеночной недостаточности является осложнением широкого спектра различных заболеваний и причин, что и определяет сложный дифференциальный диагноз. Наиболее важным этапом в ведении пациентов с острой печеночной недостаточностью является определение этиологии, в силу того, что некоторые варианты ОПН требуют специфической терапии. Основными причинами развития ОПН являются вирусные гепатиты (преимущественно гепатит А, В и Е), частота которых преобладает в развивающихся странах. В развитых странах наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности является лекарственное поражение печени.

Острая печеночная недостаточность при вирусных поражениях печени

Вирусные гепатиты могут привести к развитию печеночной недостаточности. Во всем мире за большинство случаев острой печеночной недостаточности, вероятно, ответственны инфекции гепатита А, В и Е с частотой более 50%, согласно данным по развивающимся странам [11, 12]. Вирус гепатита Е (HEV) связан с высоким уровнем заболеваемости ФПН у беременных женщин и лиц, проживающих в эндемичных районах. Эти регионы включают страны Латинской Америки, Центральную Америку, Индию, субконтинентальные регионы и регионы Ближнего Востока. В общей структуре заболеваний печени фульминантные формы ВГА с развитием печеночной недостаточности составляют от 1 до 6% [13]. Особенно опасно развитие ВГА у лиц старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, включая хронические заболевания печени и желчного пузыря. Развитие синдрома ОПН в этих популяционных группах может достигать 40% [14].

В некоторых средиземноморских странах острая печеночная недостаточность может развиваться в результате инфекции вируса гепатита В [15]. Особенно плохой показатель выживаемости был отмечен у пациентов с реактивацией стабильной субклинической инфекции вирусом гепатита В. Такой вариант развития ОПН является наиболее распространенным у больных с иммунной супрессией в период химиотерапии у онкологических пациентов. Идентификация пациентов из групп риска и использование противовирусной профилактики до начала химиотерапии, иммунной терапии или глюкокортикоидной терапии эффективна в предотвращении ОПН [16]. Гепатит D как ко-инфекция или суперинфекция с

вирусом гепатита В может привести к развитию ФПН, в то время как гепатит С редко заканчивается острой печеночной недостаточности. Другие вирусы ассоциированы с развитием ОПН, но вызывают ее крайне редко: вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, парамиксовирус, вирусы геморрагической лихорадки и парвовирусы [17].

Острая печеночная недостаточность при лекарственно-индуцированном поражении печени

Лекарственное поражение печени является причиной примерно 50% случаев острой печеночной недостаточности в США [18]. Такое печеночное поражение может быть дозозависимо и предсказуемо, что демонстрирует гепатотоксичность, ассоциированная с ацетаминофеном. В ряде случаев это поражение печени может быть идиосинкразическим, непредсказуемым и, возможно, не зависимым от дозы.

Гепатотоксичность, ассоциированная с приемом ацетаминофена. Как и в случае многих других лекарственных средств, которые метаболизируются в печени (в данном контексте по системе цитохрома P-450), окислительный метаболит ацетаминофена более токсичен, чем сам препарат [18]. Высокореакционный активный метаболит N-ацетил-p-бензохинон-имин (NAPQI) представляется в качестве медиатора большей доли ацетаминофен-ассоциированных повреждений печени посредством формирования ковалентных связей с клеточными белками.

ОПН развивается преимущественно из-за позднего обращения за медицинской помощью, чаще вследствие непреднамеренного отравления и реже по причине преднамеренного суицидального приема лекарства [19]. В группу повышенного риска развития ОПН относятся пациенты с недостаточностью питания и большие алкоголизмом. Хроническое употребление алкоголя может значительно увеличить гепатотоксичность ацетаминофена по причине истощенных запасов глутатиона [20]. Ацетаминофен, также является потенциальным этиологическим фактором повреждения печени у пациентов, принимающих препарат для облегчения симптомов при болезнях печени или других причин [21].

Идиосинкразическое лекарственное поражение печени встречается нечасто даже среди пациентов, которые подвергаются воздействию потенциально гепатотоксического препарата, и только некоторые пациенты с лекарственно-индуцированным поражением печени имеют прогрессирующий патологический процесс с развитием ОПН [22].

Идиосинкразические реакции могут произойти вследствие приема практически любого лекарственного препарата. Использование фторхинолонов иногда ассоциируется с невыраженным, преходящим повышением сывороточных уровней аминотрансфераз. В частности, показано, что использование моксифлоксацина может представлять риск развития острой печеночной недостаточности. В исследовании J. Paterson и соавт. проводилось сравнительное наблюдение риска развития ОПН, связанного с использованием моксифлоксацина в сравнении с таковым, ассоциированным с приемом других антибиотиков. Результаты наблюдения показали связь между приемом моксифлоксацина, и увеличением риска формирования ОПН среди взрослых пациентов в возрасте 66 лет и старше без предшествующей истории болезни печени, которые были госпитализированы в стационар по

поводу острого повреждения печени в течение 30 дней с момента получения рецепта на антибактериальный препарат [23]. Аналогичная картина печеночного поражения может также рассматриваться в рамках медикаментозного поражения печени, вызванного наркотическими препаратами, такими как МДМА (3,4-метилendioкси-N-метамфетамин, также известным как экстази) или кокаин. Наиболее распространенные рецептурные и нерепрептурные лекарственные препараты, вовлеченные в развитие идиосинкразического поражения печени. Рецептурные средства; антибиотики (ампициллин-клавуланат, цiproфлоксацин, доксициклин, эритромицин, изониазид, нитрофурантоин, тетрациклин); антидепрессанты (амитриптилин, нортриптилин); гиполлипидемические препараты (аторвастатин, ловастатин, симвастатин); стероидные противовоспалительные средства (НПВС); салицилаты; анестетики (галотан); иммунодепрессанты (циклофосфамид, метотрексат); другие рецептурные (дисульфирам, флутамид, золото, пропилтиоурацил) и нерепрептурные растительные средства.

Другие причины развития ОПН

Острая ишемическая гепатоцеллюлярная недостаточность или гипоксический гепатит может случиться у пациентов с первичной тяжелой сердечно-сосудистой патологией или дыхательной недостаточностью. ОПН может развиваться при тяжелом сепсисе, сопровождающемся признаками сердечной недостаточности и значительным повышением уровней сывороточных аминотрансфераз [24]. Указанные состояния требуют в первую очередь проведения адекватной кардиореспираторной поддержки. Прогноз будет зависеть как от причины печеночной гипоксии, так и от тяжести поражения печени. Другими причинами острой печеночной недостаточности являются опухолевая инфильтрация, острый синдром Бадда–Киари, тепловой удар, отравление грибами и метаболические заболевания, такие как болезнь Вильсона и острая жировая печень беременных. Тактика ведения беременных должна обсуждаться с рядом специалистов в специализированном центре, где имеются условия как для неонатального ухода, так и для интенсивной терапии поражения печени у матерей.

Во многих случаях причина острой печеночной недостаточности остается неизвестной, несмотря на интенсивное обследование. Возможные неустановленные причины включают и новые вирусные инфекции. Эти случаи часто ассоциированы с подострой манифестацией, а показатели выживаемости без выполнения трансплантации печени невысоки.

Патофизиология

Центральным звеном в патогенезе и основной причиной смерти у пациентов с острой печеночной недостаточностью является развитие отека мозга [25]. Патофизиология данной внутричерепной гипертензии (ВЧГ) до конца не изучена, но принято считать, что развитие отека мозга может быть обусловлено гипераммониемией. Принято считать, что отек мозга имеет как цитотоксический, так и вазогенный генез. Профиль цитокинов, вовлеченных в формирование данного синдрома, также не окончательно ранжирован. У пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью было выявлено повышение сывороточной концентрации бактериального эндотоксина, фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-1 и IL-6 [25].

Цитотоксические факторы отека мозга

Цитотоксический отек мозга является следствием нарушенной осморегуляции в клетках головного мозга, что впоследствии приводит к отеку астроцитов; нейрпатологическое исследование пациентов с ОПН и признаками отека головного мозга наиболее часто выявляет отек кортикальных астроцитов. Как известно, детоксикация аммиака с образованием глутамина происходит в головном мозге. Накопление глутамина в астроцитах также способствует отеку астроцитов и головного мозга. Связь между высоким уровнем аммиака и глутамина с повышением ВЧД была показана при наблюдении формирования ОПН у человека.

Сосудистые факторы отека мозга

Повышение внутричерепного объема крови и мозгового кровотока также рассматривается в качестве патогенетического фактора острой печеночной недостаточности. Полагают, что повышение мозгового кровотока обусловлено нарушением мозговой саморегуляции, которое в свою очередь может быть ассоциировано с повышенной системной концентрацией оксида азота, действующего как мощный вазодилататор.

Полиорганная недостаточность

Другим следствием фульминантной печеночной недостаточности является полисистемная органная недостаточность, которая часто наблюдается в условиях гипердинамического варианта кровообращения с возможной имитацией сепсиса по причине низкого системного сосудистого сопротивления. Таким образом, недостаточность кровообращения и сниженная органная перфузия способны либо инициировать, либо содействовать развитию фульминантной печеночной недостаточности.

Этапность диагностики и терапии ОПН

Первичный этап

Диагностика печеночной недостаточности может быть запоздалой, так как в ряде случаев имеют место врачебные ошибки, и ранние проявления ОПН могут быть ошибочно приняты за хроническое заболевание печени. Необходим междисциплинарный подход к решению этой непростой задачи. Раннее обсуждение со специалистами гепатологических центров может иметь решающее значение для выбора стратегии и тактики ведения пациентов в ОРИТ.

Восстановление внутрисосудистого объема и проведение системной перфузии могут предотвратить или смягчить тяжесть полиорганной недостаточности. Использование ацетаминофена у больных с тяжелыми формами отравления основанно коррелирует с исходом заболевания. Использование ацетилцистеина основано на сочетанных антиоксидантных и иммунологических свойствах препарата, которые также могут быть эффективны у пациентов с не-ацетаминофен-связанной острой печеночной недостаточностью. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием таких пациентов лечение с внутривенным использованием ацетилцистеина коррелировало с улучшением показателей выживаемости, но только среди пациентов с энцефалопатией низкой степени выраженности [26].

Развившаяся энцефалопатия может иметь быструю прогрессию, особенно у пациентов с молниеносным развитием заболевания. Пациентам с прогрессирующим заболеванием до прекомы или комы, как правило, рекомендуется ранняя эндотрахеальная интубация, а также возможно проведение седации с целью контроля

состояния дыхательных путей и для облегчения общего ухода. Кроме того, непрерывно осуществляются контроль уровней кислорода и углекислого газа и меры по предотвращению аспирационной пневмонии, хотя практические подходы варьируют в зависимости от центров.

Низкое артериальное давление на фоне системной вазодилатации с подтвержденным диагнозом сепсиса или без такового нередко наблюдается у пациентов с острой печеночной недостаточностью и ассоциируется с более тяжелой энцефалопатией и повышенной смертностью [27]. Позднее проявление функциональной иммунной супрессии можно наблюдать у пациентов с вторично развившимся внутрибольничным сепсисом и нарушенной печеночной регенерацией у них [28]. В отсутствие достаточной доказательной базы для рекомендаций на практике превентивно назначаются антибактериальные препараты, в частности пациентам, имеющим коагулопатию и органную недостаточность или энцефалопатию, а также пациентам, у которых предполагается вероятность прогрессирования болезни.

Открытое кровотечение является редким явлением у пациентов с ОПН. В большинстве случаев снижение печеночного синтеза прокоагулянтных факторов отмечается одновременно со снижением синтезируемых в печени антикоагулянтов. Функциональное исследование указывает на отсутствие тенденции к крупным кровотечениям и может даже указывать на наличие прокоагулянтного статуса у данных пациентов [29, 30]. Последовательная серийная оценка лабораторных коагулологических маркеров (например, международное нормализованное отношение и протромбиновое время) занимает центральное место в прогностическом аспекте.

Следующий этап

Тяжесть заболевания, скорость развития патологических изменений и полиорганная экстрапеченочная вовлеченность требуют ранней инициации интенсивной терапии. Необходимо установить генез печеночного поражения, поскольку для некоторых вариантов острой печеночной недостаточности могут потребоваться специфические методы лечения. Однако несвоевременная диагностика и поздно оказанная медицинская помощь, могут сделать невозможным проведение операции по трансплантации печени из-за прогрессирования полиорганной недостаточности и развития сепсиса.

Осложнения

Кардиореспираторная дисфункция

Сердечно-сосудистая дисфункция и артериальная гипотензия являются распространенными нарушениями у пациентов с ОПН и часто многофакторными по своему происхождению. Эффективный объем крови исходно может быть низким из-за недостаточного приема жидкости внутрь, а также в результате потерь жидкости из-за рвоты и развития вазодилатации, что обуславливает состояние, в первую очередь соответствующее гиповолемическому шоку.

Подходы к поддержке и ведению у пациентов с острой печеночной недостаточностью и развившейся сердечно-сосудистой дисфункцией заметно не отличаются от тех, которые используются у пациентов с другими критическими состояниями, и сосредоточены на скорейшем восстановлении объема циркулирующей крови, системной перфузии и доставке кислорода. У пациентов с продолжающейся гипотензией, несмотря на восполне-

ние ОЦК, норадреналин является предпочтительным вазопрессором с дополнительным использованием или без использования вазопрессина или аналогов вазопрессина [31]. Функция миокарда должна оцениваться с помощью эхокардиографии, так как гипоксический гепатит может быть следствием нарушения сердечной функции. Относительная надпочечниковая недостаточность может присутствовать у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью; возможна ее ассоциация с повышением показателя смертности, однако остается невыясненным вопрос, может ли дополнительное использование глюкокортикоидов улучшить показатель выживаемости [32].

Хотя при сниженном уровне сознания часто требуется эндотрахеальная интубация, в начале клинического течения ОПН дыхательная дисфункция является редкостью. Она чаще встречается позднее, во время фазы печеночной регенерации или в ассоциации с внутрибольничным сепсисом. Цели респираторной поддержки аналогичны таковым, которые применяются при других критических состояниях; с целью индукции гипокпапии и для контроля внутричерепной гипертензии может быть использована гипервентиляция, в случае если состояние связано с церебральной гиперемией, однако следует избегать устойчивой гипервентиляции. Спонтанная гипервентиляция предотвращается с помощью соответствующей седации и обязательных режимов вентиляции.

Изменения неврологического статуса

Центральное значение синдрома энцефалопатии в дефиниции острой печеночной недостаточности отражает и его ключевое прогностическое значение; его развитие отражает критическое нарушение функции печени. Однако в зависимости от скорости, с которой развивается энцефалопатия, ее манифестация имеет дифференциальное прогностическое значение. У пациентов с подострым развитием энцефалопатия даже низкой степени градации ассоциирована с чрезвычайно плохим прогнозом, тогда как при суперострой манифестации болезни энцефалопатия высокой степени выраженности может четко коррелировать с плохим прогнозом. Целью клинической стратегии является предотвращение развития энцефалопатии, ограничение ее прогрессии в условиях, когда она развилась, а также снижение риска формирования отека мозга. Внутричерепная гипертензия вследствие выраженного отека мозга остается опасным осложнением и является основной причиной смерти во всем мире среди пациентов с острой печеночной недостаточностью. По данным наблюдений многих центров, внутричерепная гипертензия наблюдалась лишь у меньшей части пациентов. Однако среди пациентов, у которых развивается внутричерепная гипертензия, показатель выживаемости без трансплантации печени остается невысоким.

Патогенез энцефалопатии и отека мозга при острой печеночной недостаточности изучен только частично. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что и системное, и локальное воспаление, а также циркулирующие нейротоксины, в частности аммиак, играют важную роль в патогенезе ОПН [33, 34]. Энцефалопатия может быть индуцирована случившейся инфекцией, а также может возникнуть у больных с низким системным артериальным давлением и вазодилатацией [35]. Медиаторы воспаления могут вызвать или усугубить течение энцефалопатии вследствие нарушения проницаемости эндотелия сосудов мозга для нейротоксинов или инициации воспалительных реакций и нарушения мозгового кровообращения [36].

При печеночной недостаточности нарушается процесс нормальной детоксикации аммиака до мочевины и повышается уровень циркулирующего аммиака. Существует тесная взаимосвязь между повышенным уровнем артериального аммиака и развитием энцефалопатии, с риском формирования внутричерепной гипертензии, наиболее выраженным при устойчивом уровне аммиака от 150 до 200 мкмоль на литр (255 до 340 мкг на децилитр) [35]. Гипераммонемия способствует повышению внутриклеточной осмолярности посредством церебрального метаболизма до глутамина, вызывает нарушение синтеза нейромедиаторов и функциональные изменения митохондрий; как следствие формируются отек мозга и церебральная дисфункция. Медикаментозное лечение, которое обычно используется при хронических заболеваниях печени, может быть неуместно при острой печеночной недостаточности. В частности, роль неомицина, рифаксимины и других не всасывающихся антибиотиков не до конца выяснена, как и лечение с лактулозой.

Контроль стабильности неврологического статуса и ведение пациентов в психоневрологическом аспекте фокусируются на предотвращении инфицирования, поддержании стабильной церебральной перфузии, а также контроле уровня циркулирующего аммония и его мозгового метаболизма.

Существует медикаментозная стратегия по усилению клиренса аммиака с использованием L-орнитина L-аспартата (LOLA), который доступен в Европе в обеих рецептурных лекарственных формах, внутривенной и пероральной; не доступен в Соединенных Штатах. LOLA является стабильной солью 2 составных аминокислот; L-орнитин стимулирует цикл синтеза мочевины, что приводит к связыванию и снижению концентрации аммония. Обе составляющие и L-орнитин и L-аспартат являются субстратами для трансаминаз глутамата, что способствует повышению уровней глутамата. Аммиак впоследствии используется в реакции преобразования глутамата в глутамин с участием глутамин-синтетазы. В ряде европейских испытаний было показано, что использование LOLA эффективно при лечении печеночной энцефалопатии [37]. Препарат L-орнитин-L-аспартат усиливает детоксикацию аммиака до глутамина в мышцах. Однако в крупном рандомизированном контролируемом исследовании препарат не оказал существенного влияния на снижение уровня циркулирующего аммония и показателя выживаемости среди пациентов с ОПН [38].

У пациентов с установленной энцефалопатией лечение ориентировано на минимизацию риска внутричерепной гипертензии посредством снижения церебрального поглощения аммиака и его метаболизма с использованием седации и профилактической осмотерапии. В рандомизированном контролируемом исследовании лечение с внутривенным использованием гипертонического солевого раствора задерживало развитие внутричерепной гипертензии у пациентов, имеющих энцефалопатию высокой степени выраженности [39]. Терапия с применением метода гипотермии влияет на несколько процессов, вовлеченных в развитие отека мозга. Стратегия гипотермии, замедляя процессы метаболизма в организме, снижает системную продукцию аммиака, а также его церебральное поглощение и метаболизм, в дополнение к эффектам стабилизации гемодинамики и снижению церебрального кровообращения. Клинические наблюдения показали, что умеренная гипотермия (от 32 до 33 °C) улучшает гемодинамику и контролирует рефрактерную

внутричерепную гипертензию, однако результаты многоцентрового исследования профилактической умеренной гипотермии (34 °С) у пациентов с выраженной энцефалопатией не показали предотвращения или снижения тяжести внутричерепной гипертензии [40, 41]. Прагматический подход к контролю температуры тела заключается в том, чтобы избежать лихорадки и поддерживать температуру тела на уровне от 35 до 36 °С.

Не выяснено, какой метод мониторинга неврологического статуса является наиболее эффективным для дальнейшего проведения адекватной терапии у пациентов с энцефалопатией высокой степени. Методы прямого измерения внутричерепного давления связаны с нераспространенным, но определенным риском осложнений, в особенности развития внутричерепного кровоизлияния [42]. Ввиду потенциальных осложнений, а также невысокой распространенности внутричерепной гипертензии в ряде центров внутричерепное давление мониторируется только у больных с клиническими признаками или данными развивающейся внутричерепной гипертензии. Другие факторы повышенного риска включают концентрацию артериального аммония более 200 мкмоль на литр или устойчивый уровень аммония не менее 150 мкмоль на литр, несмотря на лечение, категорию лиц в возрасте до 35 лет или меньше и наличие почечной или сердечно-сосудистой недостаточности.

Ряд авторов рассматривают следующую терапию при устойчивом повышении внутричерепного давления: болюсное внутривенное введение гипертонического раствора (в дозе 20 мл 30% хлорида натрия или 200 мл 3% хлорида натрия, поддерживая уровень сывороточного натрия < 150 ммоль на литр) или внутривенное введение маннита (в дозе 2 мл 20% раствора на килограмм массы тела, поддерживая осмолярность сыворотки на уровне < 320 мОсм на литр). Гипотермия в пределах от 32 до 34 °С может быть использована у пациентов в резистентных случаях, а также может рассматриваться болюсное внутривенное введение индометацина (в дозе 0,5 мг/кг) при сохраняющейся церебральной гипертензии [43].

Почечная недостаточность

Выраженная почечная дисфункция может развиваться в 50% случаев и более у пациентов с острой печеночной недостаточностью. Это осложнение чаще встречается у пожилых лиц и у пациентов с ацетаминофен-ассоциированной ОПН [44]. Хотя почечная дисфункция соотносится с повышенной летальностью, разрешение печеночной недостаточности сопровождается восстановлением почечной функции до прежнего уровня в большинстве случаев [45]. У пациентов, требующих почечно-заместительную терапию для достижения большей метаболической и гемодинамической стабильности, как правило, используется непрерывный режим заместительной терапии, а не прерывистый вариант [46]. В дополнение к показаниям по использованию почечно-заместительной терапии при других формах критических состояний такая терапия у пациентов с острой печеночной недостаточностью может быть использована для контроля гипераммониемии и других биохимических и кислотно-основанных нарушений.

Лечение

Целью лечения является достижение метаболической и гемодинамической стабильности. С высокой

вероятностью подобная терапия позволит значительно улучшить условия для регенерации печени и свести к минимуму риск осложнений.

1. Метаболическая и нутриционная поддержка

У пациентов с острой печеночной недостаточностью этот тип поддержки обеспечивается в том же формате, как и для других тяжелобольных пациентов, с некоторыми специфическими поправками. Пациенты с острой печеночной недостаточностью имеют повышенный риск гипогликемии, которая может быть предотвращена посредством внутривенного вливания глюкозы. Следует избегать большого объема инфузий гипотонических растворов, поскольку они могут привести к гипонатриемии и церебральному отеку. У пациентов с острой печеночной недостаточностью имеют место высокий энергетический расход и повышенный катаболизм белков, требующие нутриционной поддержки для сохранения мышечной массы и адекватной иммунной функции. Пациентам с энцефалопатией может быть рекомендован энтеральный белок из расчета 1–1,5 г на килограмм массы в день на фоне регулярного мониторинга уровня аммония в крови, с понижением нагрузки белком в течение коротких периодов у больных с прогрессирующей гипераммониемии либо в случаях, связанных с высоким риском развития внутричерепной гипертензии.

Прогноз

До периода доступности ортотопической трансплантации печени (ОТП) по поводу ОПН показатель смертности в целом был больше 80%. Тем не менее с улучшением методов интенсивной терапии на современном этапе прогноз значительно улучшился в сравнении с прошлым; по некоторым данным, выживаемость у пациентов с ОПН составила примерно 60%.

Основными факторами, определяющими исход при острой печеночной недостаточности, являются этиологический фактор и развитие осложнений. Пациенты с острой печеночной недостаточностью, вызванной приемом ацетаминофена, имеют лучший прогноз, чем случаи ОПН, связанные с неопределенным этиологическим фактором. Пациенты с энцефалопатией III или IV степени имеют плохой прогноз. Риск смерти увеличивается с развитием любого из вариантов осложнений, которые включают отек мозга, почечную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром у взрослых (ОРДС), коагулопатию и присоединившиеся инфекции.

Вирусные гепатиты

У пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, ассоциированной с вирусом гепатита А (ВГА), показатель выживаемости превышает 50–60%. Эти пациенты составляют значительную долю (10–20%) из всех проведенных операций по пересадке печени у детей в некоторых странах, несмотря на относительно легкое течение инфекции, которое наблюдается у большинства детей, инфицированных вирусом гепатита А. Исход для пациентов с ФПН в результате других вирусных гепатитов гораздо менее благоприятный.

Ацетаминофеновая гепатотоксичность

Фульминантная печеночная недостаточность вследствие ацетаминофеновой гепатотоксичности обычно имеет относительно благоприятный исход и переменную прогностическую точность в оценке, которая позволяет определить необходимость в проведении ортотопической трансплантации печени. Пациенты, находящиеся в глубокой коме (печеночная энцефалопатия 3–4-й сте-

пени), на момент поступления в стационар имеют более высокий показатель смертности, чем пациенты с более легкой энцефалопатией. Показатель артериальной рН ниже, чем 7,3, и/или протромбиновое время (ПВ) более 100 с или сывороточный креатинин более 300 мкг/мл (3,4 мг/дл) являются независимыми прогностическими факторами плохого прогноза.

Не-ацетаминофен-индуцированная гепатотоксичность

При не-ацетаминофен-индуцированной ФПН показатель ПВ, превышающий 100 с и любые 3 из ниже указанных 5 критериев являются независимыми прогностическими факторами неблагоприятного прогноза:

- Возраст пациента моложе 10 или старше 40 лет.
- ФПН не-А, не-В, не-С гепатит-ассоциированная; галотановый гепатит или идиосинкразические реакции на лекарства.
- Наличие синдрома желтухи более 1 нед до наступления энцефалопатии.
- ПВ больше 50 с.
- Показатель билирубина в сыворотке крови, превышающий 300 ммоль/л (17,5 мг/дл).

У пациентов, имеющих 3 или более из этих критериев, должна быть рассмотрена подготовка к ОТП.

Приведенные выше критерии были разработаны в госпитале Королевского колледжа в Лондоне [47] и утверждены в других центрах. Однако имеющие место в любом центре значительные вариабельность и неоднородность популяционных групп пациентов могут препятствовать широкому применению указанных критериев. Были предложены и многие другие прогностические тесты. Сочетание сниженного уровня группоспецифического компонента (GC) глобулина (молекула, связывающая актин) наблюдалось при ФПН [48], в то время как персистентное повышение показателя ПВ отмечено как благоприятный прогностический маркер. Указанные выше оценочные критерии и другие прогностические параметры пока еще не получили широкого утверждения.

Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона, которая манифестирует как ФПН, почти всегда фатальна в случаях, когда пациент не подвергается ОТП.

Возникновение энцефалопатии

Парадоксально, что быстрая прогрессия заболевания с развитием синдрома желтухи до формирования энцефалопатии может соотноситься с повышением показателя выживаемости. В случаях, когда этот интервал менее 2 нед, пациенты имеют суперострую печеночную недостаточность. Хотя степень выраженности энцефалопатии является прогностическим фактором в случаях передозировки ацетаминофеном, в других случаях этот критерий не коррелирует с исходом заболевания.

Прогностическая оценка перед проведением трансплантации печени

Большое практическое значение имеет раннее выявление пациентов, потенциальных кандидатов для трансплантации печени, имеющих минимальный шанс выживания при использовании только медикаментозной стратегии терапии. Поскольку прогрессирование полиорганной недостаточности чревато для многих пациентов, ожидающих трансплантацию печени, кандидаты на трансплантацию должны быть определены настолько быстро, насколько это возможно [49]. Используются различные системы прогностической оценки, большинство из которых основаны на данных, полученных из анали-

за исторических групп пациентов, леченных без трансплантации. Хотя в нюансах эти системы отличаются, у них есть общие характеристики. Наличие энцефалопатии является ключевым прогностическим критерием с последующим рассмотрением возраста пациента и тяжести поражения печени, а также важна оценка наличия коагулопатии или желтухи. Наиболее хорошо изучена оценочная система Королевского колледжа с метаанализом, подтверждающим, что эти критерии имеют клинически приемлемую специфичность, но более ограниченную чувствительность [50, 51]. Для разрешения этих вопросов и ограничений был предложен широкий выбор альтернативных прогностических систем и маркеров. На сегодняшний день ни одной оценочной системе не удалось добиться всеобщего признания, хотя очевидно, что существует потребность в улучшении критериев дефиниции кандидатов на трансплантацию печени.

Трансплантация печени

Хотя трансплантация печени является вариантом лечения для некоторых специфичных форм острой печеночной недостаточности, такое лечение не всегда доступно, менее 10% трансплантаций печени выполняются у пациентов с ОПН [49, 52]. У таких больных, особенно у тех, кто находится в риске по развитию внутричерепной гипертензии, интраоперационное и послеоперационное ведение является сложной задачей, а показатель выживаемости, как правило, ниже, чем при elective трансплантации печени. Тем не менее результаты и исходы за последний период улучшились. Согласно данным одного регистра, показатель выживаемости после трансплантации печени составляет 79% через 1 год и 72% через 5 лет [52]. Большинство случаев смерти после трансплантации по поводу острой печеночной недостаточности ассоциированы с инфекцией в течение первых 3 послеоперационных месяцев. Согласно некоторым данным, риск смерти выше среди пожилых реципиентов и среди тех пациентов, кто получил более старый или частичный трансплантат, или трансплантат от доноров с не идентичной АВО группой крови [52, 53]. Раннее нарушение функции печеночного трансплантата плохо переносится пациентами в критическом состоянии и предрасполагает к развитию у них внутричерепной гипертензии и сепсиса [53].

Другие варианты лечения

Ограниченная доступность трансплантации печени требует проведения оценки других методов лечения у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Трансплантация гепатоцитов включает интрапортальную или интраперитонеальную инфузию изолированных гепатоцитов человека с заместительной целью. Процедура успешно используется у новорожденных и детей с врожденными нарушениями метаболизма, но на сегодняшний день опыт в педиатрической практике у детей с острой печеночной недостаточностью ограничен [54]. Проводилась инфузия печеночно-клеточной массы, доля которой составляла лишь 5% от теоретической массы печени, что недостаточно у пациентов с массивным печеночным некрозом, более того, данная техника остается экспериментальной. Другие методы лечения направлены на поддержание нарушенной функции печени путем удаления циркулирующих токсичных продуктов с целью стабилизации клинического состояния пациентов в течение всего времени, пока

они находятся в ожидании проведения трансплантации печени, а также на облегчение регенеративных процессов нативной печени. Среди таких экстракорпоральных методов поддержки печеночной функции рассматриваются небиологические диализ-основанные системы для системной детоксикации, а также и биоартифициальные методы, которые инкорпорируют печеночные клетки свиньи или человека как с детоксикационной целью, так и синтетической заместительной функцией [55, 56]. Наиболее широко изученным методом является рециркуляторная молекулярно-адсорбирующая система в серии случаев, демонстрирующая биохимическое улучшение во время ее применения [56]. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов с острой печеночной недостаточностью не показало увеличение выживаемости [57]. Использование HeparAssist системы на основе использования свиных гепатоцитов продемонстрировало безопасность применения в рандомизированном контролируемом исследовании, но не продемонстрировало увеличения выживаемости, за исключением вторичного анализа [58]. В настоящее время использование экстракорпоральных методов должно быть ограничено в рамках клинических исследований. Предварительные сообщения свидетельствуют о том, что высокообъемный плазмаферез может быть перспективной терапевтической опцией [59].

Таким образом, наиболее важным аспектом лечения больных с острой печеночной недостаточностью является предоставление хорошей поддержки интенсивной терапией. Пациенты с энцефалопатией II степени должны быть переданы для мониторинга в отделение интенсивной терапии. Особое внимание должно быть уделено инфузионной терапии и коррекции гемодинамики. Мониторинг метаболических параметров, контроль за инфекцией, обеспечение питания и быстрая диагностика желудочно-кишечного кровотечения имеют решающее значение.

Различные лекарственные средства могут быть необходимы для лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью в соответствии с развитием переменных осложнений вследствие ФПН. Стратегии лечения направлены на коррекцию измененного печеночного метаболизма и потенциальные этиологические факторы гепатотоксичности, представляющие ведущее значение у пациентов с ОПН.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernal W., Wendon J. et al. Systematic review: Acute liver failure. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2525–34.
- Bower W.A., Johns M., Margolis H.S., Williams I.T., Bell B.P. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2459–63.
- Kumar R., Shalimar, Bhatia V. et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology.* 2010; 51: 1665–74.
- Lee W.M., Stravitz R.T., Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure. 2011.
- Bernal W., Hyrylainen A., Gera A. et al. Lessons from look-

- back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J. Hepatol.* 2013; 59: 74–80.
- Trey C., Davidson C.S. The management of fulminant hepatic failure. *Prog. Liver Dis.* 1970; 3: 282–98.
- Wlodzimirow K.A., Eslami S., Abu-Hanna A., Nieuwoudt M., Chamuleau R.A. Systematic review: acute liver failure – one disease, more than 40 definitions. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 1245–56.
- O’Grady J.G., Schalm S.W., Williams R. Acute liver failure: re-defining the syndromes. *Lancet.* 1993; 342: 273–5 Erratum. *Lancet.* 1993; 342: 1000.
- Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.P. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis.* 1986; 6: 97–106.
- Mochida S., Nakayama N., Matsui A., Nagoshi S., Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology. Res.* 2008; 38: 970–9.
- Hoofnagle J.H., Nelson K.E., Purcell R.H. Hepatitis E. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1237–44.
- Wasley A., Fiore A., Bell B.P. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol. Rev.* 2006; 28: 101–11.
- Karetkina G.N. Viral hepatitis A in the past, present and future. (in Russian)
- Krasnitskiy E. Pathology and Hematology. Hepatocellular insufficiency [electronic resource]. <http://pathanatom.ru/patologicheskaya-anatomiya/makroskopicheskaya-diagnostika/pechenochno-kletochnaya-nedostatochnost> (date 6.11.15g treatment.). (in Russian)
- Khuroo M.S., Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J. Viral Hepat.* 2003; 10: 224–31.
- Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9: 156–66.
- Ichai P., Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl.* 2008; 14 (Suppl. 2): S67–79.
- Larson A.M., Polson J., Fontana R.J., Davern T.J., Lalani E., Hynan L.S. et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005; 42 (6): 1364–72.
- Craig D.G.N., Bates C.M., Davidson J.S., Martin K.G., Hayes P.C., Simpson K.J. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73: 285–94.
- Myers R.P., Shaheen A.A.M., Li B., Dean S., Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 918–25.
- Rezende G., Roque-Afonso A.M., Samuel D. et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology.* 2003; 38: 613–8.
- Chalasanani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1924–34.
- Paterson J.M., Mamdani M.M., Manno M., Juurlink DN. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ.* 2012.
- Lescot T., Karvellas C., Beauvissier M., Magder S. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology.* 2012; 117: 898–904.
- Jalan R., Olde Damink S.W., Deutz N.E., Hayes P.C., Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology.* 2004; 127 (5): 1338–46.
- Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009; 137: 856–64.
- Vaquero J., Polson J., Chung C. et al. Infection and the progres-

- sion of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*. 2003; 125: 755–64.
28. Berry P.A., Antoniadis C.G., Hussain M.J. et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010; 30: 733–40.
 29. Agarwal B., Wright G., Gatt A. et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol.* 2012; 57: 780–6.
 30. Stravitz R.T., Lisman T., Luketic V.A. et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J. Hepatol.* 2012; 56: 129–36.
 31. Eefsen M., Dethloff T., Frederiksen H.-J., Hauerberg J., Hansen B.A., Larsen F.S. Comparison of terlipressin and noradrenalin on cerebral perfusion, intracranial pressure and cerebral extracellular concentrations of lactate and pyruvate in patients with acute liver failure in need of inotropic support. *J. Hepatol.* 2007; 47: 381–6.
 32. Etogo-Asse F.-E., Vincent R.P., Hughes S.A. et al. High density lipoprotein in patients with liver failure: relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int.* 2012; 32: 128–36.
 33. Vaquero J. Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure. *Neurochem. Int.* 2012; 60: 723–35.
 34. Desjardins P., Du T., Jiang W., Peng L., Butterworth R. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. *Neurochem. Int.* 2012; 60: 690–6.
 35. Bernal W., Hall C., Karvellas C.J., Auzinger G., Sizer E., Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*. 2007; 46: 1844–52.
 36. Butterworth R.F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology*. 2011; 53: 1372–6.
 37. Delcker A.M., Jalan R., Comes G. L-ornithine-L-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials using individual data. *Hepatology*. 2000; 32: 310A.
 38. Acharya S.K., Bhatia V., Sreenivas V., Khanal S., Panda S.K. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009; 136: 2159–68.
 39. Murphy N., Auzinger G., Bernal W., Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2004; 39: 464–70.
 40. Jalan R., Olde Damink S.W., Deutz N.E., Hayes P.C., Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1338–46.
 41. Larsen F.S., Murphy N., Bernal W. et al. Prophylactic effect of mild hypothermia to prevent brain edema in patients with acute liver failure: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *J Hepatol.* 2011; 54 (Suppl.): S26–26.
 42. Vaquero J., Fontana R.J., Larson A.M. et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1581–9.
 43. Wendon J., Lee W. Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management. *Neurocrit. Care*. 2008; 9: 97–102.
 44. Leithead J.A., Ferguson J.W., Bates C.M. et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 2009; 58: 443–4.
 45. O’Riordan A., Brummell Z., Sizer E. et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3501–8.
 46. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with liver disease. *Semin. Dial.* 2009; 22: 169–72.
 47. O’Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97 (2): 439–45.
 48. Schiødt F.V., Rossaro L., Stravitz R.T., Shakil A.O., Chung R.T., Lee W.M. Gc-globulin and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl.* 2005; 11 (10): 1223–7.
 49. Simpson K.J., Bates C.M., Henderson N.C. et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl.* 2009; 15: 600–9.
 50. O’Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97: 439–45.
 51. McPhail M.J.W., Wendon J.A., Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings’ College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J. Hepatol.* 2010; 53: 492–9.
 52. Germani G., Theocharidou E., Adam R. et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J. Hepatol.* 2012; 57: 288–96.
 53. Bernal W., Cross T.J.S., Auzinger G. et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J. Hepatol.* 2009; 50: 306–13.
 54. Hughes R.D., Mity R.R., Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 2012; 93: 342–7.
 55. Stutchfield B.M., Simpson K., Wigmore S.J. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br. J. Surg.* 2011; 98: 623–31.
 56. Tritto G., Davies N.A., Jalan R. Liver replacement therapy. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33: 70–9.
 57. Saliba F., Camus C., Durand F. et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159: 522–31.
 58. Demetriou A.A., Brown R.S. Jr., Busuttill R.W. et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann. Surg.* 2004; 239: 660–7.
 59. Larsen F.S., Schmidt L.E., Wendon J. et al. Liver assisting with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2010; 52: 376A–376A.

Поступила 14.04.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Бургасова Ольга Александровна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: olgaburgasova@mail.ru; **Волкова Виолетта Михайловна**, аспирант каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, e-mail: dr_veta@mail.ru; **Беляева Наталья Михайловна**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ И ТРОПИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.371.03:616.936-084

Литвинов С.К.¹, Бронштейн А.М.^{1,2}, Морозов Е.Н.^{1,3}

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ МАЛЯРИИ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, Россия, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2;²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва, Россия;³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, г. Москва, Россия, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Малярия продолжает оставаться серьезной проблемой международного здравоохранения, хотя за последнее десятилетие удалось добиться существенного снижения заболеваемости. Эффективная вакцина против малярии, вызываемой *P. falciparum*, которая является наиболее распространенным в мире видом инфекции, могла бы внести существенный вклад в дело борьбы с болезнью. В настоящее время только одна вакцина RTS,S/AS01 прошла клинические испытания и получила поддержку Всемирной организации здравоохранения и Европейского агентства по лекарственным средствам. RTS,S/AS01 – презитроцитарная гибридная рекомбинантная вакцина, которая продемонстрировала свою иммуногенность и эффективность, особенно среди детей в возрасте 5–12 мес на момент вакцинации. Она рекомендуется для применения в виде проведения первичной серии прививок из 3 доз, начиная с 5-месячного возраста, с интервалом в 4 нед и последующего введения 4-й дозы через 15–18 мес. Для разработки окончательных рекомендаций по ее применению и внедрению в календари плановых прививок решено провести дополнительные испытания в ряде территорий на Африканском континенте, что потребует достаточно длительного времени. Появление эффективной вакцины против малярии может внести существенный вклад в профилактику заболевания и борьбу с инфекцией в сочетании с другими методами. Вместе с тем не следует рассматривать вакцинацию против малярии как механизм, который позволит в будущем добиться ликвидации этой болезни.

Ключевые слова: вакцина; вакцинация; малярия; Всемирная организация здравоохранения; профилактика малярии; борьба с малярией.

Для цитирования: Литвинов С.К., Бронштейн А.М., Морозов Е.Н. Вакцинация против малярии: реальность и перспективы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (3):153-156. DOI: 10.17816/EID40982

Litvinov S.K.¹, Bronshteyn A.M.^{1,2}, Morozov E.N.^{1,3}

VACCINATION AGAINST MALARIA: REALITY AND PERSPECTIVES

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119121, Russian Federation;²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityaninova str., Moscow, 117997, Russian Federation;³Russian Medical Academy on Continual Professional Education, 2/1, bulding 1, Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russian Federation

Malaria continues to be a major international public health problem. However a significant reduction in the morbidity rate has been achieved over the past decade. The effective vaccine against malaria, caused by *P. falciparum*, could contribute significantly to the prevention and control of the disease, as tropical malaria is most widely distributed in the world. Nowadays there is the only RTS,S/AS01 vaccine had passed the accomplished phase 3 of clinical trial and received endorsement of certain bodies of World Health Organization and European Medicines Agency. RTS,S/AS01 is a pre-erythrocytic hybrid recombinant protein vaccine. Both immunogenicity and effectiveness of this vaccine particularly in children aged of 5–12 months were demonstrated by the trial at the time for first vaccination. Vaccine should be administered 3 times as the initial series of inoculation with 4 weeks interval and then the 4th dose should be given 15–18 months later. Since there is still a number of issues required clarifications, the decision has been taken to undertake another relatively large pilot project in African countries, prior to final recommendations on the vaccine use could be developed and proposed to countries. The implementation of this new trial will definitely take appropriate time. The contribution of vaccine to malaria control might be significant only if used simultaneously with other proved malaria control measures, such as the use of insecticide-treated nets, detection of malaria cases with the use of rapid diagnostic tests and subsequent its treatment, chemoprevention when appropriate and, of course vector control. The consideration of the vaccine use as the mechanism, which should allow achieve the eradication of the disease is not appropriate in principle.

Key words: vaccine; vaccination; malaria; World Health Organization; prevention; control.

For citation: Litvinov S.K., Bronshteyn A.M., Morozov E.N. Vaccination against malaria: reality and perspectives. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal); 2017; 22 (3): 153-156 (In Russ.) DOI: 10.17816/EID40982

Для корреспонденции: Литвинов Сергей Кириллович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных болезней им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 20, e-mail: SKLitvinov@mail.ru

For correspondence: Litvinov S.K., Ph.D., leading scientist, Martsinovsky Research institute on parasitology, tropical and transmissible diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 20, Malaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russian Federation. E-mail: SKLitvinov@mail.ru

Information about authors:

Bronshhteyn A.M., <http://orcid.org/0000-0003-2860-4446>

Morozov E.N., <http://orcid.org/0000-0002-1324-9142>

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 20.03.2017

Accepted 19.04.2017

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире погибло от малярии 438 000 человек. При этом более 90% смертельных исходов отмечалось в странах Африки, расположенных южнее Сахары, остальные – в Юго-Восточной Азии и Южной Америке. Почти все случаи смерти от малярии были вызваны *Plasmodium falciparum*, а наибольшее число смертельных исходов наблюдалось среди детей в возрасте младше 5 лет. Число новых эпизодов заболевания, по оценке ВОЗ, в 2015 г. составляло в мире около 214 млн [1]. В течение последнего десятилетия число и протяженность территорий с очень высокой интенсивностью передачи малярии в Африке существенно сократились в результате проведения комплекса мероприятий по борьбе с инфекцией, но бремя болезни все еще остается высоким, и поэтому разработка и внедрение новых подходов по борьбе с малярией весьма актуальны.

Впервые данные о разработке вакцины против малярии получены около 30 лет назад, в связи с чем колумбийские ученые получили премию ВОЗ имени Сасакавы. Затем наступило затишье, поскольку никаких особых достижений в этой области не отмечалось, хотя работы не прекращались. Усилия по разработке вакцин концентрировались в основном в отношении препарата против малярии, вызываемой *P. falciparum*.

Более 30 вакцин-кандидатов против малярии, вызываемой *P. falciparum*, находятся либо на прогрессирующей преклинической, либо на клинической стадии оценки, но только одна вакцина, RTS,S/AS01, прошла уже 3-ю фазу испытаний и получила положительную оценку Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), что позволило в соответствии с правилами Комитета по лекарственным препаратам для человека высказать совместно с ВОЗ мнение относительно использования препарата за пределами Европейского союза. На совещаниях Стратегической консультативной группы экспертов (СКГЭ) ВОЗ по иммунизации в апреле 2013 г. и октябре 2015 г. обсуждались рекомендации относительно возможного использования и внедрения этой вакцины для борьбы с малярией, вызываемой *P. falciparum* [2, 3]. При этом обсуждение вопроса о вакцине против малярии в 2015 г. проходило совместно с членами Консультативного комитета ВОЗ по политике в области борьбы с малярией (МРАС), которые совместно и высказали свои предложения относительно возможного использования этой вакцины. Одна вакцина-кандидат против малярии, вызываемой *P. vivax*, в данное время проходит клинические испытания [2].

Вакцина RTS,S/AS01 представляет собой презеритроцитарную гибридную рекомбинантную протеиновую вакцину, основанную на RTS,S – рекомбинантном антигене. Она включает гибридный полипептида RTS, в котором участки циркумспорозоидного протеина *P. falciparum*, индуцирующие гуморальный и клеточный иммунный ответ, ковалент-

но связаны с поверхностным антигеном гепатита В. Этот рекомбинантный протеин (RTS) выражен в *Saccharomyces cerevisiae* вместе со свободным поверхностным антигеном гепатита В, формируя RTS,S – вирусоподобные частицы. В состав вакцины входит и система адьюванта AS01, которая включает молекулы иммуномодулятора 3-О-десацил-ф4-монофосфорилированный липид A(MRL) и сапонин. Антиген RTS,S лиофилизуется и затем разводится жидкой системой AS01 перед введением.

Вакцина выпускается в двухдозовой расфасовке, после разведения это 1 мл препарата, т. е. 2 дозы по 0,5 мл. Вакцина вводится внутримышечно, не содержит консерванта. В соответствии с политикой ВОЗ в отношении использования вакцин, расфасованных в многодозовые флаконы, открытые флаконы должны отбраковываться в конце сессии вакцинации или в пределах 6 ч с момента их открытия, в зависимости от того, что наступит первым [4]. Вакцина должна храниться при температуре 2–8 °С.

Вакцина прошла 3 фазы испытания и получила положительную оценку контрольных органов, в частности ЕМА в июле 2015 г., которое отметило ее приемлемые качество и соотношение риск/польза с точки зрения законодательных аспектов [3]. Третья фаза испытаний проводилась в 11 отобранных центрах 7 стран Африки, расположенных южнее Сахары, в которых уровень передачи малярии колебался от низкого до высокого. Вакцина оценивалась в 2 возрастных группах – среди детей, достигших к моменту проведения испытания возраста 6–12 нед, и среди достигших 5–17 мес. Для испытания было выделено 3 равноценные группы: одна группа получила 4 дозы вакцины, вторая – 3 дозы RTS,S/AS01 и затем одну дозу контрольной вакцины и третья – 4 дозы контрольной вакцины. В качестве последней использовались – в возрастной группе 6–12 нед конъюгированная Men C вакцина, в группе 5–17 мес – вакцина против бешенства, при этом менингококковая вакцина использовалась в обеих возрастных группах в качестве 4-й дозы контрольной вакцины [4, 5].

Вакцина RTS,S/AS01 продемонстрировала свою иммуногенность в обеих возрастных группах. Средняя геометрическая величина титров (GMT) анти-CS антител была наибольшей через месяц после введения 3-й дозы вакцины, однако после 4-й дозы эта величина оказалась ниже этого пика. GMT была выше у детей в возрасте 5–17 мес, чем у младенцев в возрасте 6–12 нед [5].

Клиническая эффективность в возрастной группе детей 5–17 мес в фазе 3 испытания была 51,3% через 12 мес после введения первых 3 доз препарата, затем снижалась – через 18 мес после введения 3 доз до 45,7%, а в конце наблюдения (через 4 года) – до 26,2%. Среди детей, получивших 4 дозы вакцины, ее действенность в конце наблюдения (в среднем в течение 48 мес) была 39%. Этот показатель несколько выше среди мальчиков, чем среди девочек. Действенность RTS,S/AS01 на всех этапах на-

блюдения среди детей, вакцинированных в возрасте 6–12 нед, была ниже по сравнению с вакцинированными в возрасте 5–17 мес. Так, через 12 мес после введения 3 доз вакцины ее действенность в группе 6–12 нед возрасте была 32,9%, через 18 мес – 26,6%, а к концу наблюдения (через 38 мес после введения 3 доз вакцины) – лишь 18,2%, хотя введение 4-й дозы через 18 мес после первых 3 доз несколько повышала действенность – до 26,7%. Приблизительно аналогичное соотношение наблюдалось и при оценке действенности вакцины относительно тяжелой формы течения тропической малярии – среди тех, кто в возрастной группе 5–17 мес получил 4 дозы вакцины, действенность к концу периода наблюдения была 31,5%, тогда как в группе 6–12 нед она была 20,5% (5). Следует подчеркнуть, что группы детей, получившие 4 дозы вакцины, совершенно очевидно демонстрировали меньшее число случаев клинической малярии, в том числе тяжелой малярии, чем те, кто получил 3 дозы RTS,S/AS01. На основании полученных данных СКГЭ совместно с МРАС не рекомендовали использовать вакцину против малярии среди младенцев в возрасте 6–12 нед, так как ее эффективность в этой возрастной группе была заметно ниже, чем среди детей в возрасте 5–12 мес [3].

В возрастной группе 5–17 мес частота побочных проявлений после введения какой-либо дозы вакцины из 3 введенных была приблизительно идентичной, что и в контрольной (боль в месте инъекции, незначительное повышение температуры, раздражительность или сонливость, потеря аппетита), при этом лихорадка чаще наблюдалась после введения 2-й и 3-й дозы, чем после 1-й, и значительно чаще после введения 4-й дозы RTS,S/AS01. Аналогичная общая картина наблюдалась и в возрастной группе 6–12 нед, хотя системные проявления (лихорадка, сонливость или раздражительность) отмечены чаще среди участников испытания, чем среди младенцев, включенных в контрольную группу. Иногда выявляли фебрильные конвульсии в пределах 7 дней после введения какой-либо из 3 первичных доз вакцины с частотой 1 на 1000 доз вакцины в возрастной группе 5–17 мес, что выше, чем в контрольной группе; этот показатель был вдвое выше после введения 4-й дозы. В возрастной группе 6–12 нед этот показатель после 3 доз был 0,16 на 1000, а в контрольной группе 0,47 на 1000, но надо иметь в виду, что реактогенность вакцин, применяемых в контрольной группе, хорошо известна. Некоторую тревогу вызывают зарегистрированные случаи тяжелых побочных проявлений в виде менингита и церебральной малярии, хотя очевидной причинно-следственной связи ни в одном из них установить не удалось, и они рассматривались как не связанные с вакцинацией [5].

Экономическая эффективность вакцинации оценивалась с помощью математического моделирования при прогнозировании влияния этой вакцины, когда она применялась в виде плановых прививок в рамках Расширенной программы иммунизации (РПИ) ВОЗ. По расчетам, в 1980–1995 гг. в наиболее пораженных странах на малярию было израсходовано 74 млрд долларов [5]. С учетом цены за дозу вакцины (5 долларов) и анализа различных эпидемиологических условий считается, что RTS,S/AS01 является высокоэффективной в экономическом отношении в условиях уровня передачи малярии от среднего до высокого, если вакцина используется одновременно при высоком охвате использования противомоскитных сеток, обработанных инсектицидом, и сезонном проведении химиофилактики малярии, где эти вмешательства целе-

сообразны. В плане долгосрочного прогнозирования влияния вакцинации рассматривается вероятность возрастного сдвига заболеваемости малярией в сторону более старшего возраста, что в первую очередь произойдет в территориях высокой передачи малярии. Эти положения носят предварительный характер и будут еще уточняться [5].

Позиция ВОЗ в отношении возможного использования вакцины RTS,S/AS01 представляется взвешенной и в то же время осторожной, так как полученные на сегодняшний день данные, несмотря на позитивную оценку контрольных органов, оставляют без ответа ряд вопросов, а некоторые позиции требуют уточнений. В этой связи СКГЭ и МРАС рекомендовали провести дополнительную оценку RTS,S/AS01 в рамках пилотных проектов, которые планируется провести в Африке, южнее Сахары, на субнациональном уровне в 3–5 разных эпидемиологических зонах с уровнем передачи от среднего до высокого, включая по возможности территорию с выраженной сезонной заболеваемостью. Эти проекты должны охватить достаточно большие группы населения для наблюдения в течение длительного времени для проведения тщательной оценки. Проекты будут проводиться в фазовом режиме и в контексте мероприятий по борьбе с малярией, включая применение сеток, обработанных инсектицидами, использование быстрых методов диагностики для выявления случаев заболевания, лечение больных малярией с использованием препаратов из группы артемизининов, а также сезонную химиофилактику там, где это целесообразно, и борьбу с переносчиками. Согласно пилотному проекту, вакцина должна вводиться в виде 3 доз с интервалом между дозами в 4 нед, а 4-я доза должна быть введена через 15–18 мес после 3-й. При этом 1-ю дозу желательно вводить как можно раньше по достижении ребенком 5 мес, а 3-я доза должна завершить первичную серию вакцинации к 9-месячному возрасту [3, 5].

На основании полученных данных в ходе испытания вакцины в рамках 3-й фазы ВОЗ не рекомендует использование вакцины среди детей в возрасте 6–12 нед, так как ее действенность в этой группе была низкой. С другой стороны, с учетом использования 4-дозового календаря прививок необходимо провести оценку оперативных возможностей внедрения вакцины в календарь плановой детской иммунизации РПИ из-за необходимости осуществления дополнительного посещения пункта вакцинации для получения 4-й дозы вакцины. Кроме того, в рамках дополнительного испытания планируется уточнить влияние иммунизации вакциной RTS,S/AS01 на смертность среди детей по гендерному признаку, провести тщательный мониторинг побочных проявлений, особенно тяжелых, в режиме реального времени с глубоким анализом причинно-следственных связей, с особым вниманием в случае выявления менингита и церебральной малярии [3, 5].

Таким образом, предстоит провести масштабные исследования, прежде чем ВОЗ сможет рекомендовать вакцину для внедрения в календари прививок для ее широкого применения. Некоторый энтузиазм относительно появления нового эффективного подхода в отношении профилактики и борьбы с малярией следует охладить, так как до получения качественного и отвечающего требованиям GMP препарата для иммунизации против малярии еще достаточно далеко. Не случайно СКГЭ с МРАС рекомендовали провести дополнительные научные исследования, среди которых изучение альтернативных календарей прививок, влияния ВИЧ-инфекции на эффективность вакцины, возможного появления резистентных к вакцине штаммов в результате

масштабного использования вакцины, роли применения вакцины для элиминации малярии и др. [5].

Существующая система мероприятий по профилактике малярии нуждается в усовершенствовании и новых разработках. Вакцина RTS,S/AS01 может быть одним из таких внедрений. Однако следует иметь в виду, что одной лишь вакцинацией невозможно добиться существенных успехов в профилактике этой болезни и радикального снижения заболеваемости, тем более ее ликвидации, что на практике продемонстрировали программы борьбы с другими инфекциями [6]. Поэтому все другие меры по борьбе с малярией, о которых упоминалось выше, остаются весьма актуальными.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

6. Морозов Е.Н., Литвинов С.К., Жиренкина Е.Н. О концепции ликвидации инфекционных болезней. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2016; (2): 68–74.

REFERENCES

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2015*. Geneva; 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf

2. Meeting of WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), April 2013 – Conclusions and Recommendations. *Wld Epidemiol. Rep.* 2013; (20): 201–16.
3. Meeting of WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), October 2015 – Conclusions and Recommendations. *Wld Epidemiol. Rep.* 2015; (46): 617–32.
4. World Health Organization. *WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP)*. Geneva; 2014.
5. Malaria vaccine: WHO position paper – January 2016. *Wld Epidemiol. Rep.* 2016; (4): 33–52.
6. Morozov E.N., Litvinov S.K., Zhirenkina E.N. About concept on eradication of infectious diseases. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2016; (2): 68–74. (in Russian)

Поступила 20.03.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Бронштейн А.М., доктор мед наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, гл. науч. сотр. НИИ паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Морозов Е.Н.**, проф. каф. паразитарных болезней и тропической медицины Первого МГМУ им. М.И. Сеченова, проф. каф. паразитарных болезней и тропической медицины РМАНПО.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.995.132.2-057.68

Бронштейн А.М.^{1,2,3}, Федянина Л.В.³, Малышев Н.А.⁴, Лашин В.Я.^{1,2}, Бурова С.В.^{1,2}, Давыдова И.В.⁴, Максимова М.С.³, Соколова Л.В.^{1,2}

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ СТРОНГИЛОИДОЗ У РОССИЙСКИХ ТУРИСТОВ, ПОСЕТИВШИХ ТАИЛАНД, ЧЕРНОМОРСКОЕ ПОБЕРЕЖЬЕ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ И АБХАЗИИ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1», 125367, г. Москва, Россия, Волоколамское шоссе, д. 63;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, г. Москва, Россия, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, г. Москва, Россия, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

*Описаны случаи острого и хронического стронгилоидоза у туристов, посетивших Таиланд, Черноморское побережье Краснодарского края и Абхазии. Стронгилоидоз следует учитывать при дифференциальной диагностике в случаях наличия у больных эозинофилии, кожных зудящих высыпаний, абдоминального дискомфорта и диареи. Для диагностики стронгилоидоза необходимо использовать метод обогащения фекалий (формалин-эфирное осаждение), а также методы, специально предназначенные для выявления личинок *Strongyloides stercoralis*. Течение стронгилоидоза может быть многолетним, и при состояниях, связанных с иммунодепрессией, осложняться развитием гиперинвазионного синдрома. Препараты выбора для лечения стронгилоидоза – ивермектин и тиабендазол. Албендазол не эффективен для лечения стронгилоидоза.*

Ключевые слова: *Strongyloides stercoralis*; туристы; Таиланд; Черноморское побережье Краснодарского края; Абхазия; эозинофилия; сыпь; кожный зуд; диарея; ивермектин; тиабендазол; албендазол.

Для цитирования: Бронштейн А.М., Федянина Л.В., Малышев Н.А., Лашин В.Я., Бурова С.В., Давыдова И.В., Максимова М.С., Соколова Л.В. Острый и хронический стронгилоидоз у российских туристов, посетивших Таиланд, Черноморское побережье Краснодарского края и Абхазии: проблемы диагностики и лечения. Анализ случаев и обзор литературы. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2017; 22 (3): 156–161. DOI: 10.17816/EID40982

Для корреспонденции: Бронштейн Александр Маркович, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ИКБ № 1, гл. науч. сотр. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. кабинетом паразитарных болезней и тропической медицины инфекционной клинической больницы № 1, г. Москва; e-mail: bronstein@mail.ru

масштабного использования вакцины, роли применения вакцины для элиминации малярии и др. [5].

Существующая система мероприятий по профилактике малярии нуждается в усовершенствовании и новых разработках. Вакцина RTS,S/AS01 может быть одним из таких внедрений. Однако следует иметь в виду, что одной лишь вакцинацией невозможно добиться существенных успехов в профилактике этой болезни и радикального снижения заболеваемости, тем более ее ликвидации, что на практике продемонстрировали программы борьбы с другими инфекциями [6]. Поэтому все другие меры по борьбе с малярией, о которых упоминалось выше, остаются весьма актуальными.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

6. Морозов Е.Н., Литвинов С.К., Жиренкина Е.Н. О концепции ликвидации инфекционных болезней. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2016; (2): 68–74.

REFERENCES

1. World Health Organization. *World Malaria Report 2015*. Geneva; 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf

2. Meeting of WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), April 2013 – Conclusions and Recommendations. *Wld Epidemiol. Rep.* 2013; (20): 201–16.
3. Meeting of WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), October 2015 – Conclusions and Recommendations. *Wld Epidemiol. Rep.* 2015; (46): 617–32.
4. World Health Organization. *WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP)*. Geneva; 2014.
5. Malaria vaccine: WHO position paper – January 2016. *Wld Epidemiol. Rep.* 2016; (4): 33–52.
6. Morozov E.N., Litvinov S.K., Zhirenkina E.N. About concept on eradication of infectious diseases. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2016; (2): 68–74. (in Russian)

Поступила 20.03.2017

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Бронштейн А.М., доктор мед наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, гл. науч. сотр. НИИ паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; **Морозов Е.Н.**, проф. каф. паразитарных болезней и тропической медицины Первого МГМУ им. М.И. Сеченова, проф. каф. паразитарных болезней и тропической медицины РМАНПО.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.995.132.2-057.68

Бронштейн А.М.^{1,2,3}, Федянина Л.В.³, Малышев Н.А.⁴, Лашин В.Я.^{1,2}, Бурова С.В.^{1,2}, Давыдова И.В.⁴, Максимова М.С.³, Соколова Л.В.^{1,2}

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ СТРОНГИЛОИДОЗ У РОССИЙСКИХ ТУРИСТОВ, ПОСЕТИВШИХ ТАИЛАНД, ЧЕРНОМОРСКОЕ ПОБЕРЕЖЬЕ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ И АБХАЗИИ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1», 125367, г. Москва, Россия, Волоколамское шоссе, д. 63;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, г. Москва, Россия, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, г. Москва, Россия, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

*Описаны случаи острого и хронического стронгилоидоза у туристов, посетивших Таиланд, Черноморское побережье Краснодарского края и Абхазии. Стронгилоидоз следует учитывать при дифференциальной диагностике в случаях наличия у больных эозинофилии, кожных зудящих высыпаний, абдоминального дискомфорта и диареи. Для диагностики стронгилоидоза необходимо использовать метод обогащения фекалий (формалин-эфирное осаждение), а также методы, специально предназначенные для выявления личинок *Strongyloides stercoralis*. Течение стронгилоидоза может быть многолетним, и при состояниях, связанных с иммунодепрессией, осложняться развитием гиперинвазионного синдрома. Препараты выбора для лечения стронгилоидоза – ивермектин и тиабендазол. Албендазол не эффективен для лечения стронгилоидоза.*

Ключевые слова: *Strongyloides stercoralis; туристы; Таиланд; Черноморское побережье Краснодарского края; Абхазия; эозинофилия; сыпь; кожный зуд; диарея; ивермектин; тиабендазол; албендазол.*

Для цитирования: *Бронштейн А.М., Федянина Л.В., Малышев Н.А., Лашин В.Я., Бурова С.В., Давыдова И.В., Максимова М.С., Соколова Л.В. Острый и хронический стронгилоидоз у российских туристов, посетивших Таиланд, Черноморское побережье Краснодарского края и Абхазии: проблемы диагностики и лечения. Анализ случаев и обзор литературы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (3): 156-161. DOI: 10.17816/EID40989*

Для корреспонденции: *Бронштейн Александр Маркович*, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ИКБ № 1, гл. науч. сотр. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. кабинетом паразитарных болезней и тропической медицины инфекционной клинической больницы № 1, г. Москва; e-mail: bronstein@mail.ru

Bronshiteyn A.M.^{1,2,3}, Fedyanina L.V.³, Malyshev N.A.⁴, Lashin V.Ya.^{1,2}, Burova S.V.^{1,2}, Davydova I.V.⁴, Maksimova M.S.³, Sokolova L.V.^{1,2}

ACUTE AND CHRONIC STRONGYLOIDIASIS IN RUSSIAN TOURISTS TRAVELLED TO THAILAND, THE COAST OF BLACK SEA IN RUSSIA AND ABKHAZIA: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT. ANALYSIS OF CASES AND REVIEW

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Department of Infectious Diseases and Epidemiology), Ostrovityaninova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

²Infectious clinical hospital No1, Volokolamskoe Sh., 63, Moscow, 119121, Russian Federation;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St., 8/2, Moscow, 119121, Russian Federation;

⁴Moscow State Medical Stomatological University (Department of Infectious Diseases and Epidemiology, 127473 Moscow, Delegatskaya St., 20/1, Russian Federation

Cases of acute and chronic *Strongyloides stercoralis* are presented as tourists travelled to Thailand, the coast of Black sea in Russia and Abkhazia. A high level of clinical suspicion is required to make the diagnosis of strongyloidiasis in at-risk patients presenting with peripheral eosinophilia, unexplained intermittent diarrhea, abdominal discomfort and skin rashes. Owing to increased risk of developing disseminated disease or hyperinfection syndrome, early detection and treatment of strongyloidiasis are extremely important. Strongyloidiasis should be routinely investigated in patients with chronic diseases who will undergo immunosuppressive therapy. Ivermectin or thiabendazole currently is the treatment of choice which are more effective than albendazole.

Key words: *Strongyloides stercoralis*, Thailand; the coast of the Black sea in Russia; Abkhazia; tourists; acute strongyloidiasis; chronic strongyloidiasis; eosinophilia; diarrhea; abdominal discomfort; skin rashes; ivermectin; thiabendazole; albendazole.

For citation: Bronshiteyn A.M., Fedyanina L.V., Malyshev N.A., Lashin V.Ya., Burova S.V., Davydova I.V., Maksimova M.S., Sokolova L.V. Acute and chronic strongyloidiasis in Russian tourists travelled Thailand, the coast of the Black sea in Russia and Abkhazia: problems of diagnosis and treatment. Analysis of cases and review. *Epidemiologiya i infektionnyye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*; 2017; 22 (3): 156-161 (In Russ.) DOI: 10.17816/EID40989

For correspondence: Aleksandr M. Bronshiteyn, Doctor of Medical Sciences, Professor of Pirogov Russian National Research Medical University (Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Infectious clinical hospital No1, 63, Volokolamskoe Sh., 63, Moscow, 119121, Russian Federation

Information about authors:

Bronshiteyn A.M., <http://orcid.org/0000-0003-2860-4446>

Davydova I.V., <http://orcid.org/0000-0003-1457-485x>

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 02.11.2016

Accepted 19.04.2017

Возбудитель стронгилоидоза: *Strongyloides stercoralis* – раздельнополюе круглые гельминты длиной до 2, диаметром 0,3–0,07 мм. Впервые возбудитель стронгилоидоза был выявлен M. Normand у французских солдат, страдающих упорной диареей после возвращения из Кохинхины, в связи с чем эта болезнь получила название «кохинхинская диарея» [1]. Вместе с тем можно полагать, что хотя стронгилоидоз и мог стать этиологическим фактором в развитии «кохинхинской диареи» у военнослужащих, однако, учитывая широкое распространение в Юго-Восточной Азии множества других возбудителей кишечных инфекций, более вероятно полиинфекционная и полипаразитарная этиология этого заболевания [2].

S. stercoralis широко распространен в странах с тропическим и субтропическим климатом, но ареалы этого гельминтоза выявлены и в районах с умеренным климатом [3–5].

Эндемичные очаги стронгилоидоза описаны также в западных областях Украины, Белоруссии, Молдове, на Кавказе и в Средней Азии. Авторы наблюдали больных, заразившихся в Московской, Тамбовской, Тульской и других областях России [6, 7]. Ориентировочно, по последним данным, до 370 млн человек поражены стронгилоидозом [8]. Тем не менее, ВОЗ рассматривает стронгилоидоз как наиболее «забытую» (или «пренебрегаемую») болезнь из всех «забытых» болезней [9].

Гельминты обитают преимущественно в верхних отделах тонкого кишечника. Рабдитовидные личинки гельминтов попадают с фекалиями во внешнюю среду, где

превращаются в инвазионные филяриевидные личинки, которые способны проникать через кожные покровы. Заражение человека происходит при контакте с загрязненной почвой или при попадании в кишечник человека прямым путем через рот. При проникновении через кожу личинки гельминтов совершают миграцию через легкие [2].

При стронгилоидозе в прямой кишке могут находиться как рабдитовидные, так и филяриевидные (инвазионные) личинки, которые проникают через слизистую прямой кишки, что способствует аутоинвазии и длительному течению болезни [10]. Учитывая наличие инвазионных личинок в прямой кишке больных стронгилоидозом, отмечают возможность заражения стронгилоидозом при гомосексуальных контактах. В этом аспекте нельзя также исключить и возможность заражения туристов при гетеросексуальных половых контактах в тропических странах, учитывая особенности их сексуального поведения во время поездки и половые контакты с местными жителями [11–13]. В связи с ростом в последние десятилетия зарубежного туризма в тропические страны соответственно возрастает и завоз заболеваний, с которыми недостаточно знакомы врачи в развитых странах, что создает определенные сложности в диагностике и лечении данных заболеваний [3]. Особую сложность в диагностике представляют инвазии с очень длительным течением без выраженных клинических проявлений с непредсказуемым развитием осложнений [14]. К этой группе инвазий относится и стронгилоидоз. Обычно стронгилоидоз выявляют у работавших в тропических

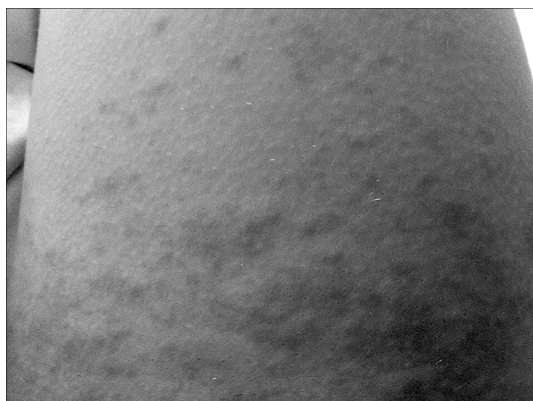


Рис. 1. Сливная пятнисто-папулезная сыпь у больной Н.

странах или у туристов через несколько лет после возвращения [10, 15, 16]. Реже выявляют острый стронгилоидоз сразу же после возвращения из поездки [17].

В данном сообщении приводится случай острого стронгилоидоза у туристки после возвращения из Таиланда и два случая стронгилоидоза длительного течения у туристов, отдохнувших на побережье Черного моря в России и Абхазии.

Случай 1. Острый стронгилоидоз. Больная Н., 24 года, с 12.10.15. по 24.10.15. отдыхала в Пхукете (Таиланд). Проживала в отдельно стоящем доме на берегу океана вместе с 6 друзьями. После возвращения в Москву с 8.11.15. появились боли внизу живота и сыпь. Боли постепенно усилились, появились в эпигастральной области. Отмечала также сильное вздутие живота. 11.11.15. впервые отмечено повышение температуры до 38,5 °С. Была госпитализирована в хирургическое отделение ГКБ № 50 Москвы, где диагностирована лихорадка неясной этиологии, и переведена в ИКБ № 1.

При поступлении жалобы на боли в эпигастральной области, вздутие живота, повышение температуры тела, сыпь. Состояние средней тяжести. В сознании, менингеальной и очаговой симптоматики нет. На туловище со сгущением на ягодицах, в левом поясничном отделе обильная сливная пятнисто-папулезная сыпь без зуда. Менее выраженная сыпь на бедрах, верхней части туловища (рис. 1). На лице, руках, голенях сыпи нет. Отеков, геморрагий нет. При физикальном обследовании живот вздут, урчит в правых отделах, принимает участие в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Пальпируются спазмированные слепая и восходящая кишки. Стул оформленный, без патологических примесей.

Рентгенография легких, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ – без выраженной патологии.

В биохимическом составе крови и анализа мочи патологии не выявлено.

Таблица 1

Динамика числа лейкоцитов и эозинофилов у больной Н. в период нахождения в ИКБ № 1

Дата	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Эозинофилы, %
12.11.15	8,6	6
17.11.15	10,7	10
19.11.15	13,9	20
23.11.15	11,9	38

Результаты исследований на ВИЧ, RW, иерсиниоз, вирусные гепатиты, ротавирусы – отрицательные. При бактериологическом исследовании фекалий роста патогенных кишечных бактерий не выявлено. В трех анализах кала, сделанных в лаборатории ИКБ № 1, и в анализе кала, произведенном в лаборатории районной СЭС, яйца гельминтов и патогенные простейшие не найдены.

В периферической крови – повышение уровня лейкоцитов и эозинофилов (табл. 1).

Учитывая лихорадку, боль в животе, повторную рвоту, наличие спазмированной толстой кишки, сыпи, предположительно диагностирован йерсиниоз. В связи с этим проведено лечение цiproфлоксацином путем внутривенных инъекций в течение 10 дней.

После лечения цiproфлоксацином сохранялись подъемы температуры до субфебрильных значений, слабость, тошнота, отсутствие аппетита, склонность к запорам. Также отмечено нарастание уровня эозинофилов (см. табл. 1). Учитывая вышеизложенные симптомы, у больной был также предположительно диагностирован гельминтоз и проведено *ex juvantibus* лечение албендазолом по 400 мг в день в течение 3 дней.

После лечения албендазолом состояние существенно не изменилось. Больная выписана из ИКБ № 1 с диагнозом «кишечная инфекция неуточненной этиологии» и ей рекомендована консультация паразитолога.

26.11.15 больная обратилась в кабинет паразитарных заболеваний и тропической медицины ИКБ № 1 (клиническая база кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ) (далее – Кабинет). Основные жалобы при осмотре: тошнота, рвота после приема пищи, слабость, субфебрильная температура. Во время госпитализации в ИКБ № 1 больной проведено 3 исследования фекалий в лаборатории ИКБ № 1 и одно исследование в районной лаборатории СЭС. Во всех пробах фекалий яйца и личинки гельминтов не обнаружены.

Учитывая клиническую картину болезни и пребывание больной в эндемичном очаге стронгилоидоза, было рекомендовано исследование фекалий провести в клинико-диагностической лаборатории Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского 1-го МГМУ (далее – КДЛ) с использованием методов, направленных на выявление личинок гельминтов, и повторить ОАК. 6.02.16 в КДЛ в анализе кала методом формалин-эфирного осаждения (ФЭО) выявлены личинки *S. stercoralis* (рис. 2). В ОАК – снижение числа лейкоцитов (8,29 · 10⁹/л) и эозинофилов (26%). При осмотре 18.02.16 – остаются боли в животе, тошнота, отсутствие аппетита.

Рекомендовано лечение ивермектином, которое было проведено через 3 мес после постановки диагноза, так как препарат в РФ не зарегистрирован и был доставлен из Индии. Лечение ивермектином проводилось в течение 2 дней – 27.02.16 и 28.02.16, по 12 мг в день. В 1-й день лечения отметила повышение температуры до 37,3 °С, слабость, сонливость, головную боль, чувство жжения в грудной клетке и горле, выделения из носа, слезоточивость. После 2-й дозы те же симптомы, но ме-

¹ Кохинхина (фр. Cochicchine, англ. Cochin China) – исторический район, расположенный на юге Вьетнама в дельте Меконга. Вначале был в составе кхмерской империи. После оккупации Францией в 1859 г. вошел в состав французской колонии Индокитай. С 1949 г. – в составе Вьетнама [1].

Таблица 2

Динамика числа лейкоцитов и эозинофилов у больной Н. после лечения ивермектином

Дата	Лейкоциты, $10^9/л$	Эозинофилы, %
9.03.16	7,81	7
19.03.16	5,81	5,7

Рис. 2. Личинка *Strongyloides stercoralis*, выделенная из фекалий больной Н.

нее выражены, а также выделения и зуд во влагалище. Рекомендован прием антигистаминных препаратов и влагалищные свечи с пимафуцином. На 5-й день от начала лечения жалоб не было.

При осмотре в Кабинете через 1 и 3 мес после лечения ивермектином – жалоб не предъявляет. В анализах кала, проведенного в КДЛ, личинки *S. stercoralis* не выявлены.

Случай 2. Хронический стронгилоидоз. Больная О., 46 лет, в течение 5 лет ежегодно по 2–3 нед отдыхает в частном секторе в Гаграх. По территории приусадебного участка постоянно ходила без обуви. Туалет был во дворе, и фекалии из выгребной ямы без последующего компостирования использовались для удобрения овощей.

В течение 5 лет после возвращения из Гагр начала отмечать неустойчивый стул: запоры, чередующиеся с кашицеобразным стулом. В последующие годы появились умеренные боли в нижней части живота, повышенная утомляемость, периодически субфебрильная температура, кожный зуд средней интенсивности на различных участках тела. В периферической крови увеличение числа лейкоцитов ($10\text{--}14 \cdot 10^9/л$) и эозинофилов (18–25%). При многократных исследованиях кала в поликлиниках яйца гельминтов не были найдены. В течение 5 лет неоднократно обследовалась у гастроэнтеролога, аллерголога, дерматолога и инфекциониста. Диагнозы: хронический гастрит, колит, аллергический дерматит и др.

Учитывая клиническую картину болезни и пребывание больной в эндемичном очаге стронгилоидоза, в Кабинете рекомендовано исследование фекалий с использованием методов, предназначенных для выявления личинок гельминтов. В КДЛ в пробах фекалий методом ФЭО были найдены личинки *S. stercoralis*. Проведено лечение тиабендазолом, который больной привезли из США (тиабендазол в РФ не зарегистрирован). Тиабендазол назначали в дозе 25 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема в течение 2 дней. При контрольных обследованиях через 1–6 мес и 1 год жалоб нет, чувствует себя хорошо. Показатели ОАК в пределах нормы. В анализах кала яйца и личинки гельминтов не найдены.

Случай 3. Больная И., 36 лет, год назад в течение 4 нед отдыхала в частном секторе в пригороде Сочи. По территории приусадебного участка постоянно ходила без обуви. Туалет в форме выгребной ямы был во дворе, и фекалии использовались для удобрения ово-

щей. Через 1 мес после возвращения в Москву начала отмечать неустойчивый стул, снижение аппетита, тошноту, повышенную утомляемость, слабый кожный зуд. В периферической крови увеличение числа лейкоцитов ($9\text{--}12 \cdot 10^9/л$) и эозинофилов (22–28%). При многократных исследованиях кала в поликлинике яйца гельминтов не были найдены. В течение 1 года неоднократно обследовалась у различных специалистов в районной поликлинике. Диагнозы: хронический гастроэнтерит, хронический холецистит, зуд неясной этиологии и др.

Учитывая клиническую картину болезни и пребывание больной в эндемичном очаге стронгилоидоза, в Кабинете рекомендовано исследование фекалий в КДЛ, где в пробах фекалий методом ФЭО были найдены личинки *S. stercoralis*. Проведено лечение тиабендазолом, который больной привезли из Канады. Тиабендазол назначали в дозе 25 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема в течение 2 дней. При контрольных обследованиях через 1–6 мес и 1 год жалоб нет, чувствует себя хорошо. Показатели ОАК в пределах нормы. В анализах кала яйца и личинки гельминтов не найдены.

Обсуждение

Стронгилоидоз по своим биологическим, эпидемиологическим и клиническим характеристикам существенно отличается от других гельминтозов человека. При стронгилоидозе обычно отмечают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, боли в животе, метеоризм и др.), а также различные проявления сенсibilизации (кожный зуд, зудящие эритематозные высыпания, крапивница, кашель, бронхоспазм, эозинофилия), которые, очевидно, развиваются в ответ на появление и миграцию новых личинок. Клинические проявления инвазии могут отмечаться у больных в течение многих лет (случаи 2, 3), иногда пожизненно [18, 19]. Стронгилоидоз – один из немногих кишечных гельминтозов, который может способствовать развитию диареи, в том числе «кохинхинской», являющейся классическим примером диареи путешественников (ДП) [2, 3, 19–21]. В редких случаях ДП может развиваться у туристов и при инфицировании другими кишечными гельминтами [22].

У многих людей со стронгилоидозом клинические проявления инвазии могут отсутствовать, но при нарушении иммунного статуса у каждого из них имеется угроза развития гиперинвазионного синдрома. В связи со способностью возбудителя стронгилоидоза к аутоинвазии при состояниях, связанных со снижением иммунитета, в частности при ВИЧ-инфекции, инфицировании вирусом HTLV-1, онкологических заболеваниях, иммуносупрессивной терапии может наблюдаться резкое увеличение интенсивности инвазии и в ряде случаев диссеминированный стронгилоидоз с гиперинвазионным синдромом, сопровождающийся высокой летальностью и клиническими проявлениями в форме *Larva migrans cutaneus* [23–27].

В наших наблюдениях особый интерес представляет больная Н. (случай 1) с острой стадией стронгилоидоза,

который редко можно увидеть за пределами эндемичного очага. Клиническая картина болезни свидетельствовала об эозинофильном гастроинтестинальном синдроме (ЭГС) [28]. Одной из причин ЭГС может быть паразитарная инвазия. В данном случае, учитывая клиническую картину болезни и соответствующий эпидемиологический анамнез, можно было предположить, что ЭГС обусловлен острой стадией гельминтоза, вероятно, личиночной стадией, которую невозможно выявить обычными методами лабораторной диагностики. Наиболее вероятным этиологическим фактором мог быть стронгилоидоз. Для диагностики стронгилоидоза следует использовать методы концентрации, а также специальные методы исследования фекалий, направленные на выявление личинок *S. stercoralis* [18, 29, 30]. Поэтому пробы фекалий больной были направлены в КДЛ для исследования методами, предназначенными для выявления личинок, где и были выявлены личинки *S. stercoralis*.

Оставался неясным вопрос: почему среди живущих вместе в одних условиях 7 человек заболела лишь одна туристка Н.? Со слов туристки, она не ходила босиком, на пляже лежала лишь на коврике, пила только бутилированную воду, в ресторане употребляла в пищу те же продукты, что и другие туристы. В описанном ранее нами наблюдении мы не смогли выявить причину заражения анкилостомидозом одной туристки из группы ведущих абсолютно одинаковый образ жизни [22]. В данном наблюдении причина заражения стронгилоидозом туристки Н. оказалась довольно простой. При длительной беседе она вспомнила, что ежедневно, весь период пребывания на курорте, покупала и ела уже очищенные продавцом фрукты у лотка при пляже. Возможно, ежедневное заражение способствовало более интенсивной инвазии и более выраженным побочным реакциям при лечении ивермектином, обусловленным гибелью гельминтов, чем в случаях 2 и 3.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что хотя общие меры профилактики кишечных инфекций в тропических странах известны туристам, вместе с тем недостаточно ими осознаются и не применяются во время поездки. Туристам надо чаще напоминать одно из главных правил профилактики кишечных инфекций в тропических странах: «вари, кипятят, очищай от кожуры или забудь и выбрасывай» [3]. Ранее нами показано, что работа по профилактике кишечных инфекций у туристов в тропических странах особенно сложна у туристов-паломников [31].

Результаты лабораторных исследований, при которых яйца гельминтов, личинки или простейшие в фекалиях больного не выявляются, не должны служить основанием для отрицания паразитарной этиологии болезни. В данном наблюдении одной из причин, затруднивших постановку правильного диагноза, было использование неадекватных методов лабораторной диагностики. В этих случаях следовало использовать ФЭО и/или специальные методы для выявления личинок гельминтов [30].

Ранее нами показано отсутствие эффекта албендазола при лечении больных стронгилоидозом, которые впоследствии были излечены ивермектином [7, 20]. В данном наблюдении трехдневный курс албендазола, проведенный в ИКБ № 1 в максимальной дозе, обычно используемой для лечения других кишечных нематодозов, оказался неэффективным.

Эти данные соответствуют как нашим наблюдениям, так и наблюдениям других авторов, которые показали, что наиболее эффективным препаратом для лече-

ния стронгилоидоза является ивермектин и в несколько меньшей степени – тиабендазол. Албендазол – практически неэффективен [32]. В данных наблюдениях одна больная была излечена ивермектином, а двое (случаи 2 и 3) – тиабендазолом. В настоящее время препаратом выбора для лечения стронгилоидоза служит ивермектин, а при отсутствии ивермектина следует использовать тиабендазол. В связи с тем, что ни ивермектин, ни тиабендазол не зарегистрированы в РФ, выбор препарата определяется возможностями больных получить данные препараты в зарубежных аптеках.

В Московском регионе (Москва и Московская область) со второй половины 80-х годов отмечают случаи инвазирования местных жителей, не выезжавших за пределы региона, теми видами гельминтов, которые ранее здесь либо никогда не регистрировались или не выявлялись в течение последних нескольких десятков лет – описторхоз, дифилляриоз, трихинеллез [33–35]. Увеличение миграции населения, изменение экологии и климата, увеличение приусадебных хозяйств и ряд других факторов способствуют как поддержанию известных эндемичных очагов гельминтозов, так и возобновлению и активизации затухающих. Данные наблюдения свидетельствуют о возможности возврата стронгилоидоза в Московский регион. Поэтому, хотя вероятность инфицирования здесь в настоящее время невелика, стронгилоидоз следует иметь в виду при обследовании больных – как вернувшихся из туристических поездок, прежде всего из стран с теплым климатом, так и не выезжавших в известные эндемичные очаги. При наличии аллергических реакций неясной этиологии, сыпи, кожного зуда, эозинофилии и нарушений со стороны органов пищеварения следует провести специальное исследование для выявления личинок *S. stercoralis*. В связи с недостаточной эффективностью паразитологических методов диагностики стронгилоидоза, особенно при низкой интенсивности инвазии, рекомендуется синдромно-эмпирический подход к обоснованию и проведению химиотерапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бронштейн А.М. *Тропические болезни и медицина болезней путешественников*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Шульман Е.С. Стронгилоидоз. Эпидемиология и борьба в СССР. В кн.: *Гельминтозы человека* / Под ред. Ф.Ф. Спрунова. М.: Медицина; 1985: 324–6.
- Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Милонова Н.Г., Аляутдина Л.В. Случаи заражения стронгилоидозом в Московской области и обзор литературы. *Мед. паразитол.* 2004; (1): 52–5.
- Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Сабгайда Т.П., Сергиев В.П., Ставровский Б.И. Сексуальное поведение российских туристов за рубежом как фактор риска заражения инфекциями, передающимися половым путем, и кишечными инфекциями. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2006; (5): 18–22.
- Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Федянина Л.В., Давыдова И.В. Фасциолез с длительным бессимптомным течением у больного из Туркменистана, осложнившийся острой механической желтухой: описание случая и обзор литературы. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2016; (2): 92–8.
- Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Лучшев В.И., Давыдова И.В. Кохинхинская диарея. *Инфекционные болезни*. 2005; (3): 91–3.
- Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Диарея путешественников, обусловленная анкилостомидозом, у туристки из России, посетившей Таиланд. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2009; (3): 35–3.
- Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Сергиев В.П. Медицинские проблемы паломнического туризма в страны Азии. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2005; (6): 24–8.

33. Бронштейн А.М., Беэр С.А. Описторхоз в Московской и Владимирской областях. *Мед. паразитол.* 1988; (6): 46–9.
34. Бронштейн А.М., Супряга В.Г., Ставровский Б.И., Сабгайда Т.П., Лучшев В.И., Короткова Г.И. и др. Дирофиляриоз человека в Московском регионе. *Мед. паразитол.* 2003; (3): 51–6.
35. Кареткина Г.Н., Знойко О.О., Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Поликушина О.Э., Дежина Т.М. и др. Трихинеллез у москвичей. В кн.: *Тезисы 3 конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства»*. М.; 2005: 18.

REFERENCES

1. *The Columbia Encyclopedia, 6th Edition Copyright 2012, Columbia University Press.* Licensed from Columbia University Press.
2. Strong R.P. *Stitt's diagnosis, prevention and treatment of tropical diseases.* 7th Ed. H.K. Lewis Co. London; 1952: 1488–1529.
3. Bronshteyn A.M. *Tropical Diseases and Travel Medicine. [Tropicheskie bolezni i meditsina bolezney puteshestvennikov]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
4. Genta R.M. Global prevalence of strongyloidiasis: Critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11: 755–67.
5. Schär F, Trostorf U., Giardina F., Khieu V., Muth S., Marti H. et al. *Strongyloides stercoralis*: Global distribution and risk factors. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7: 517/ doi: 10.1371/journal.pntd.0002288
6. Shul'man E.S. Strongyloidiasis. Epidemiology in the USSR. In: *Human Helminthiasis [Gel'mintozy cheloveka]* / Ed. F.F. Soprunov. Moscow: Meditsina; 1985: 324–36. (in Russian)
7. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Milonova N.G., Alyautdina L.V. Two autochthonous cases of *S.stercoralis* infection in Moscow region and review of literature. *Med. parasitol.* 2004; (1): 52–5. (in Russian)
8. Bisoffi Z., Buonfrate D., Montresor A., Requena-Méndez A., Muñoz J., Krolewiecki A.J. et al. *Strongyloides stercoralis*: A Plea for Action. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 (5): e2214.
9. Olsen A., van Lieshout L., Marti H., Polderman T., Polman K., Steinmann P. et al. Strongyloidiasis – the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2009; 103: 967–72.
10. Prendki V., Fenaux P., Durand R., Thellier M., Bouchaud O. Strongyloidiasis in man 75 years after initial exposure. *Emerg. Infect. Dis.* 2011. <http://www.cdc.gov/EID/content/17/5/931.htm>
11. Sorvillo F., Mori K., Sewake W., Fishman L. Sexual transmission of *Strongyloides stercoralis* among homosexual men. *Br. J. Vener. Dis.* 1983; 59: 342.
12. Abdolrasouli A., McMillan A., Ackers J.P. Sexual transmission of intestinal parasites in men who have sex with men. *Sex Health.* 2009; 6: 185–94.
13. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Sabgayda T.P., Sergiev V.P., Stavrovskiy B.I. Sexual behavior of Russian tourists abroad and risk factors of sexually transmitted diseases and intestinal infections. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2006; (5): 18–22. (in Russian)
14. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Fedyanina L.V., Davydova I.V. Biliary obstruction with cholestasis caused by *Fasciola hepatica* in a patient travelled to Turmenistan: a case report and literature review. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2016; (2): 92–8. (in Russian)
15. Gill G.V., Welch E., Bailey J.W., Bell D.R., Beeching N.J. Chronic *Strongyloides stercoralis* infection in former British Far East prisoners of war. *QJM.* 2004; 97: 789–95.
16. Bailey K.E., Danylo A., Boggild A.K. Chronic Larva Currens Following Tourist Travel to the Gambia and Southeast Asia Over 20 Years Ago. *J. Cutan. Med. Surg.* 2015; 19: 412–5.
17. Kling K., Kuenzli E., Blum J., Neumayr A. Acute strongyloidiasis in a traveller returning from South East Asia. *Travel Med Infect Dis.* 2016. pii: S1477-8939(16)30036-9. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.05.003.
18. Valerio L., Rourea S., Fernández-Rivas G., Basilec L., Martínez-Cuevas O., Ballesteros A.-L. et al. *Strongyloides stercoralis*, the hidden worm. Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases diagnosed in the North Metropolitan Area of Barcelona, Spain, 2003–2012. *Transactions Royal Soc. Trop. Med. & Hyg.* 2013; 107: 465–70.
19. El Hajj W., Nakad G., Abou Rached A. Protein Loosing Enteropathy Secondary to Strongyloidiasis: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Gastrointest. Med.* 2016; 2016: 6831854. doi: 10.1155/2016/6831854.
20. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Luchshev V.I., Davydova I.V. Cochin China diarrhea: a case of strongyloidiasis coinfecting with acute intestinal infection and hepatitis C in Krishna pilgrim traveled to India. *Infektsionnye bolezni.* 2005; (3): 91–3. (in Russian)
21. Rina Lisette Girard Kaminsky, Selvin Zacarias, Reyes-García, Lysien Ivania Zambrano. Unsuspected *Strongyloides stercoralis* infection in hospital patients with comorbidity in need of proper management. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 98. Published online 2016 Feb 29. doi: 10.1186/s12879-016-1424-3.
22. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A. A case of high hookworm infection associated with travel diarrhea in Russian tourist traveled to Thailand. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2009; (3): 35–7. (in Russian)
23. Fardet L., Gènereau T., Poirot J.L., Guidet B., Kettaneh A., Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J. Infect.* 2007; 54: 18–27.
24. Ting-ting Qu, Qing Yang, Mei-hong Yu, Jie Wang A Fatal *Strongyloides Stercoralis* Hyperinfection Syndrome in a Patient With Chronic kidney Disease. A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (19): e3638. Published online 2016 May 13. doi: 10.1097/MD.0000000000003638.
25. Woll F., Gotuzzo E., Montes M. *Strongyloides stercoralis* infection complicating the central nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 114: 229–34.
26. Luvira V., Trakulhun K., Mungthin M., Naaglor T., Chantawat N., Pakdee W. et al. Comparative Diagnosis of Strongyloidiasis in Immunocompromised Patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2016. pii: 16-0068.
27. Merman E., Siddha S., Keystone J.S., Al Habeeb A., Ghazarian D., Cy A., Rosen C.F. Cutaneous Strongyloides Infection Postchemotherapy. *J. Cutan. Med. Surg.* 2016; 20: 337–9.
28. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 11–28.
29. Campo Polanco L., Gutiérrez L.A., Cardona Arias J. Diagnosis of *Strongyloides Stercoralis* infection: meta-analysis on evaluation of conventional parasitological methods (1980–2013)]. *Rev. Esp. Salud Publica.* 2014; 88 (5): 581–600.
30. Inês E.J., Souza J.N., Santos R.C., Souza E.S., Santos F.L., Silva M.L.S. et al. Efficacy of parasitological methods for the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* and hookworm in faecal specimens. *Acta Trop.* 2011; 120: 206–10.
31. Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Sergiev V.P. Medical problems of pilgrim tourism to Asian countries. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2005; (6): 24–8. (in Russian)
32. Henriquez-Camacho C., Gotuzzo E., Echevarria J., A Clinton White, Terashima A., Samalvides F. et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Libr.* 2016; (1): 1–50. doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3.
33. Bronshteyn A.M., Beer S.A. Opisthorchiasis in the Moscow and Vladimir regions. *Med. parasitol.* 1988; (6): 46–9. (in Russian)
34. Bronshteyn A.M., Supryaga V.G., Stavrovskiy B.I., Sabgayda T.P., Luchshev V.I., Korotkova G.I. Human dirofilariosis in Moscow region. *Med. parasitol.* 2003; (3): 51–6. (in Russian)
35. Karetkina G.N., Znoyko O.O., Bronshteyn A.M., Malyshev N.A., Polikushina O.E., Dezhina T.M. Trichinellosis among Moscow citizens. In: *Proceedings 3rd Conference "Infectious Diseases and Antimicrobial Drugs"*. Moscow; 2005: 18. (in Russian)

Поступила 02.11.2016

Принята в печать 19.04.2017

Сведения об авторах:

Федянина Лидия Васильевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8/2; **Малышев Николай Александрович**, доктор мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20; **Лашин Виктор Яковлевич**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; **Бурова Светлана Васильевна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; **Давыдова Ирина Владимировна**, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20; **Максимова Мария Сергеевна**, аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8/2; **Соколова Любовь Васильевна**, канд. мед. наук, доцент, каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98-022:578.828.6]-092:612.017.1.064]-06:616.24-006.04

Бабаева И.Ю.¹, Авдеева М.Г.^{1,4}, Чумаченко Г.В.², Понкина О.Н.³, Пикалин С.А.²

ПРОБЛЕМА СОЧЕТАНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия, ул. М. Седина, д. 4;

²ГУЗ «Тулский областной противотуберкулезный диспансер № 1», 301105, Тульская область, Россия, Ленинский район, п/о Ильинка, пос. Петелино;

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, 350086, г. Краснодар, Россия, ул. 1 Мая, д. 167;

⁴ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350015, г. Краснодар, Россия, ул. М. Седина, д. 204

Проанализированы данные литературы о современном состоянии проблемы диагностики онкологической патологии у больных ВИЧ-инфекцией. Приведены собственные клинические наблюдения трудностей диагностики рака легких у больного 29 лет с сочетанием туберкулеза и ЦМВ-инфекции на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции. Приводятся данные сравнительного изучения тканевых реакций внутренних органов и изменений иммунологического статуса.

Ключевые слова: туберкулез; мелкоклеточный рак легкого; ЦМВ-инфекция; ВИЧ-инфекция; патоморфология.

Для цитирования: Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Чумаченко Г.В., Понкина О.Н., Пикалин С.А. Проблема сочетания инфекционной и онкологической патологии легких при ВИЧ-инфекции: литературный обзор и описание клинического случая. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22(3): 162-168. DOI: 10.17816/EID40997

Babaeva I.Yu.¹, Avdeeva M.G.^{1,4}, Chumachenko G.V.², Ponkina O.N.³, Pikalin S.A.²

THE PROBLEM OF THE ASSOCIATION OF INFECTIOUS AND ONCOLOGICAL LUNG DISEASES IN HIV INFECTION: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE REPORT

¹Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation;

²Tula Regional Antituberculosis Dispensary No1, township Petelino, the Tula region, Russian Federation;

³Professor S.V. Ochapovsky Research Institute – Regional Clinical Hospital No 1, 167, Pervogo Maya str., Krasnodar, 350086, Russian federation;

⁴Clinical Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 204, M. Sedina str., Krasnodar, 350015, Russian Federation

We discuss the literature data on the current state of the problem of diagnostics of oncological diseases in HIV infection patients. Own clinical observations of diagnostic difficulties in lung cancer patient aged of 29 years, suffered also from combined TB and CMV infection in the course of the progression of HIV infection are given. The comparative study of tissue responses of internal organs and changes in immune status are discussed.

Keywords: tuberculosis; small cell lung cancer; CMV infection; HIV infection; pathomorphology.

For citation: Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Chumachenko G.V., Ponkina O.N., Pikalin S.A. The problem of the association of infectious and oncological lung diseases in HIV infection: literature review and clinical case report. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (3): 162-168. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40997

For correspondence: Irina Yu. Babaeva, MD, PhD, DSci., professor of the Department of chair of infectious disease and phthisiopulmonology of the Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: irenb74@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 28.02.2017

Accepted 19.04.2017

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

Введение

Эпидемиологическая ситуация по таким социально значимым заболеваниям, как ВИЧ-инфекция, туберкулез и онкологическая патология, остается неблагоприятной. Влияние распространенности ВИЧ-инфекции на проявления туберкулеза и онкологических заболеваний требует как специального эпидемиологического надзора, так и повышения клинической настороженности. По состоянию на 31 декабря 2015 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (по данным персонифицированного учета) достигло 1 008 675, из них умерли по разным причинам более 200 тыс. ВИЧ-инфицированных, в том числе в 2015 г. на 12,9% больше, чем в 2014-м. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в 2015 г. составлял 543,3 на 100 тыс. населения, а показатель заболеваемости – 65,2 на 100 тыс. населения [1–3]. В последние годы в РФ наметилась определенная тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом: в 2013 г. – 62,79, в 2014 г. – 58,98 на 100 тыс. населения. Но, несмотря на это, в настоящее время туберкулез сохраняет за собой статус одной из значимых для Российской Федерации инфекций. В 2015 г. зарегистрировано более 83,6 тыс. впервые выявленных случаев активного туберкулеза, показатель заболеваемости составил 57,39 на 100 тыс. населения [1].

В Краснодарском крае в 2015 г. туберкулез явился причиной смерти 38% ВИЧ-инфицированных. В сравнении с предыдущими годами наметилось снижение доли ВИЧ-инфицированных, умерших от туберкулеза, в 2010 г. туберкулез стал причиной смерти в 45% случаев [4–6]. Снижение смертности ВИЧ-инфицированных от туберкулеза в последние годы наблюдается не только в Краснодарском крае, но и по России в целом. Основными факторами, ведущими к снижению смертности, являются выявление туберкулеза на ранних стадиях и назначение антиретровирусной терапии при активной форме туберкулеза в возможно ранние сроки [7–9]. В 2010–2015 гг. в Краснодарском крае доля ВИЧ-инфицированных, имеющих активную форму туберкулеза и получающих антиретровирусную терапию, возросла с 34 до 70%, обследование на туберкулез прошли соответственно 88 и 95% ВИЧ-инфицированных. Имеющие место летальные исходы связаны с выявлением заболевания на поздних стадиях. Так, 67% умерших от туберкулеза – это ВИЧ-инфицированные, выявленные от 1 года до 10 и более лет назад, не наблюдавшиеся в медицинских организациях, в 33% случаев диагноз впервые установлен на стадии СПИДа с активным туберкулезным процессом [6].

Известно, что злокачественные опухоли развиваются у 40% больных с ВИЧ-инфекцией [10]. Взаимосвязь между ВИЧ и онкологическими заболеваниями до сих пор не до конца установлена. Основная гипотеза, объясняющая связь онкогенеза с ВИЧ-инфекцией, основывается на том, что вызванная ВИЧ иммуносупрессия препятствует надзору со стороны иммунной системы, в результате чего своевременно не подавляется рост трансформированных клеток. Другим фактором, способствующим развитию опухолей на фоне ВИЧ, является секреция гиперактивированными клетками иммунной системы повышенных концентраций определенных цитокинов. В частности, провоспалительные цитокины и другие субстанции, продуцируемые ВИЧ-инфицированными мононуклеарами как ответ на инфекцию, служат мощным фактором роста клеток саркомы Капоши [11, 12]. Онкологические заболевания на фоне ВИЧ-инфекции имеют более агрессивное течение, труднее поддаются лечению.

По рекомендациям экспертов ВОЗ, ряд опухолей у ВИЧ-инфицированных считаются СПИД-определяющими заболеваниями. К заболеваниям группы онко-СПИДа отнесены саркома Капоши, первичная лимфома центральной нервной системы и другие неходжкинские В-клеточные лимфомы, инвазивный рак шейки матки [13]. Вероятность возникновения неходжкинских лимфом (НХЛ) в 60–100 раз выше у

больных ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией, а относительный риск плоскоклеточного рака выше в 20–37 раз [14].

У больных ВИЧ-инфекцией развитие саркомы Капоши наблюдают в 199 раз чаще, чем в общей популяции, ее развитие связывают с инфицированием вирусом HHV-8 [11]. Заболевание характерно для мужчин-гомосексуалистов, у которых оно диагностируется в 10–20 раз чаще, чем у женщин [10, 11]. Помимо типичного поражения кожи, а иногда и в его отсутствие, у 20% больных саркомой Капоши развивается поражение легких. Определяемые на рентгенограмме органов грудной клетки изменения могут быть неспецифическими, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику с туберкулезом и другими оппортунистическими инфекциями [15].

Особое место в патологии у женщин с ВИЧ-инфекцией занимает рак шейки матки, течение которого имеет свои отличия: заболевание выявляется в более раннем возрасте, часто дает атипичное метастазирование, имеет высокую частоту рецидивов, может манифестировать при относительно высоком, часто нормальном уровне CD4⁺-клеток. Смертность от рака шейки матки среди ВИЧ-инфицированных женщин в 3,5 раза выше, чем в общей популяции [10].

На фоне широкого охвата ВИЧ-инфицированных антиретровирусной терапией СПИД-ассоциированные онкологические заболевания стали регистрироваться реже: снизилось число случаев саркомы Капоши и неходжкинской лимфомы. Вместе с тем увеличение продолжительности жизни больных ВИЧ привело к росту онкологической патологии, напрямую не связанной с вирусом и часто обусловленной другими факторами риска, например, курением и употреблением алкоголя. Ряд новообразований не рассматриваются в качестве СПИД-определяющих, однако на фоне ВИЧ-инфекции встречаются чаще, чем в общей популяции. Среди них – болезнь Ходжкина и рак прямой кишки, Т-клеточные лимфомы, рак яичек, рак легких, рак ротовой полости, рак кожи, меланома [14].

В 2005 г. во Франции онкозаболевания являлись причиной трети случаев смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, и их доля значительно выросла по сравнению с уровнем 2000 г., основной прирост произошел за счет раков, не связанных со СПИДом и инфекционными гепатитами. Самой частой онкопатологией, не связанной со СПИДом и болезнями печени, был рак дыхательных путей – легких, носа и горла. При этом 90% больных этими заболеваниями получали антиретровирусную терапию (АРВТ) и у 63% из них вирусная нагрузка была менее 500 кл/мкл, при этом 90% из них курили, а 35% – злоупотребляли алкоголем. Авторы исследования отмечают, что курение явилось дополнительным фактором риска развития онкопатологии на фоне ВИЧ-инфекции [16].

Риск развития рака легких у больных ВИЧ-инфекцией исследовали в США по отчетам регистрации онкозаболеваний в 11 штатах [17]. По сравнению с населением в целом риск рака легких среди больных ВИЧ-инфекцией был существенно повышен ($n = 1489$ случаев; стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) = 3,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,6–4,1). Риск был максимален для молодых больных с ВИЧ-инфекцией: в возрасте 15–29 лет SIR = 10,4; в 30–39 лет SIR = 6,3; в 40–49 лет SIR = 3,7. Диагностика рака легких обычно происходила на поздней стадии заболевания. Исследование дополнительных факторов риска показало, что риск рака легких не был связан с количеством клеток CD4⁺, а курение повышало его только в возрастных группах 40–49 и 50–59 лет. Таким образом, курение не могло полностью объяснить наблюдаемое повышение, особенно среди молодых больных, что заставляет предположить влияние дополнительных кофакторов.

Известно, что в качестве триггерных факторов онкологической патологии могут выступать различные инфекционные

агенты. Группой американских исследователей проведена оценка влияния СПИД-ассоциированных легочных инфекций (рецидивирующая пневмония, пневмоцистная пневмония и легочный туберкулез) на уровень риска развития рака легких у больных с длительностью течения ВИЧ-инфекции более 10 лет [18]. Установлено, что люди с рецидивирующей пневмонией ($n = 5317$) имели значительно более высокий риск рака легких, чем пациенты без пневмонии (коэффициент риска HR = 1,63; ДИ: 1,08–2,46). Эта зависимость особенно выражена у пациентов моложе 50 лет (HR = 1,99) и усиливалась в течение 5–10 лет после установления диагноза пневмонии (HR = 2,41; ДИ: 1,07–5,47). При этом риск рака легких не был связан с туберкулезом ($n = 13\ 878$; HR = 1,12; ДИ: 0,82–1,53) или пневмоцистной пневмонией ($n = 69\ 771$; HR = 0,97; ДИ: 0,80–1,18).

Описанная у ВИЧ-инфицированных больных рецидивирующая пневмония может развиваться при любом количестве клеток CD4, но частота ее возрастает по мере углубления иммунодефицита. Причиной пневмонии могут становиться пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae type B*, золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), аэробные грамположительные бактерии (*Escherichia coli*, *Proteus*), анаэробная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*). Возрастание риска рака легких у больных с рецидивирующей пневмонией подтверждает гипотезу о том, что хронический воспалительный процесс, являющийся результатом персистенции неспецифических инфекций, способствует канцерогенезу. В настоящее время в Краснодарском крае сочетание пневмоцистной пневмонии с другими вторичными поражениями легких (туберкулез, цитомегаловирусная пневмония) при ВИЧ-инфекции наблюдается у 17,7% больных. Подобные сочетания утяжеляют течение болезни и ухудшают прогноз заболевания [19].

По нашим данным, число больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, зарегистрированных в Краснодарском крае, с 2010 по 2015 г. выросло в 2 раза, но в относительных цифрах прирост составил 0,35%: с 3,82 до 4,17%. Число больных ВИЧ-инфекцией со злокачественными образованиями за тот же период возросло только на 0,05%. Однако в 2015 г. существенно (в 2,7 раза) увеличились абсолютные и относительные показатели впервые выявленных злокачественных новообразований, составив 0,83% против 0,31% в 2010 г. Среди впервые зарегистрированных новообразований 44% составили опухоли, не входящие в группу СПИД-ассоциированных. В течение сравниваемого периода доля больных ВИЧ-инфекцией, находящихся на стадии вторичных проявлений 4В, не изменилась: 2010 г. – 5,45%; 2015 г. – 5,44%. А суммарная доля больных на стадиях 4В и 5 (терминальная) к 2015 г. несколько снизилась: 5,69% против 6,07% в 2010 г. Соответственно происходящие изменения в виде роста впервые выявленных злокачественных образований нельзя объяснить увеличением доли больных, находящихся на поздних стадиях заболевания.

В отечественной литературе сравнительно мало публикаций, освещающих особенности диагностики рака легких у больных с ВИЧ-инфекцией [20]. Редкость сочетания данной патологии с туберкулезным поражением легких еще более усложняет постановку диагноза.

С целью усовершенствования диагностики рака у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции приводим анализ клинических, рентгенологических данных, сравнительного изучения тканевых реакций внутренних органов и изменений иммунологического статуса у пациента П., 29 лет, проходившего лечение в ГУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер № 1» и в Клиническом центре борьбы со СПИДом Тульской области.

Патоморфологические исследования выполнены на аутопсийном материале пациента П., 29 лет, история болезни № 29. Изучены протокол вскрытия, патологоанатоми-

ческий диагноз и заключения. Из архивного аутопсийного материала после фиксации в 10% формалине и заключения в парафин изготовлены серийные гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином-эозином и пикрофуксином-фукселином. Патогистологический анализ препаратов проведен с помощью светового микроскопа Zeiss (увеличение 40, 100, 250).

Клиническое наблюдение

Больной П., 29 лет. Даты госпитализации: 10.01.14–01.03.14 г. (умер). Житель города, образование среднее специальное, не работает. Семья нет.

Из анамнеза: курит; алкоголь употребляет. Употребление наркотических препаратов категорически отрицает. В армии не служил (признан негодным после обследования у психиатра). Находился в заключении 7,5 года, с 2006 по 20.12.2013 г. ВИЧ-инфекция выявлена в 2010 г. Путь заражения – при гомосексуальных контактах (код 103). В 2010 г. перенес пневмонию, лечение проходил в тюремной больнице в течение 1 мес. Последнее флюорографическое исследование – в ноябре 2013 г., со слов пациента – норма (снимок и выписка не представлены). Ухудшение состояния произошло с первой декады декабря 2013 г. Начало постепенное: появился кашель, со временем усиливающийся, нарастающая слабость, снижение аппетита, температура от субфебрильной до 39 °С. После освобождения (20.12.13 г.) состояние постепенно ухудшалось, в связи с чем 03.01.14 г. обратился за медпомощью (вызвал СП), был госпитализирован в инфекционное отделение городской больницы № 2 г. Тулы, где находился до 10.01.14 г.

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови (3.01.14 г.): гемоглобин – 124 г/л; эритроциты – $4 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты – $10,4 \cdot 10^9$ /л; эозинофилы – 0%; палочкоядерные – 4%; сегментоядерные – 72%; лимфоциты – 20%; моноциты – 4%; СОЭ – 24 мм/ч. Общий анализ мочи: уд. вес – 1010 г/л; белок – нет; лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эритроциты – 0–2 в поле зрения; эпителий – 1–2 в поле зрения. Биохимическое исследование крови (03.01.14 г.): креатинин – 64 ммоль/л; мочевины – 3,19 ммоль/л; билирубин общий – 17,7 ммоль/л; АЛТ – 0,6 ммоль/л.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки обнаружена инфильтрация без четких контуров в сегментах S₁–S₂ справа. Больной 08.01.14 г. консультирован фтизиатром, для консультации доставлен в поликлинику противотуберкулезного диспансера, где в мокроте методом простой микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ). Заключение: В20.0 Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ+. Пациенту дано направление в специализированный стационар.

Объективный статус при поступлении (10.01.14 г.): общее состояние средней тяжести. Доставлен СП из стационара ГБ № 2. Жалобы на сильный кашель с единичными плевыми трудноотделяемой мокроты, слабость, периодически – боли в области грудной клетки без определенной локализации, возникающие после приступов кашля, повышение температуры до 39 °С. При осмотре выявлено: пациент правильного сложения, питания пониженного (165 см, 55 кг). Кожные покровы бледные, большое количество татуировок на коже грудной клетки, рук. Грудная клетка нормостеническая, симметрично участвует в дыхании, перкуторный звук легочный. При аускультации – дыхание везикулярное, небольшое количество сухих хрипов с обеих сторон. ЧДД – 20/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС – 110 уд/мин, АД – 100/60 мм рт. ст. Язык ярко гиперемирован, обложен белым налетом. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Печень на 2 см выступает из-за края реберной дуги, край ровный, чувствительный при пальпации. Пальпация и поколачивание области почек безболезненны с обеих сторон. Периферические лимфоузлы не пальпируются.

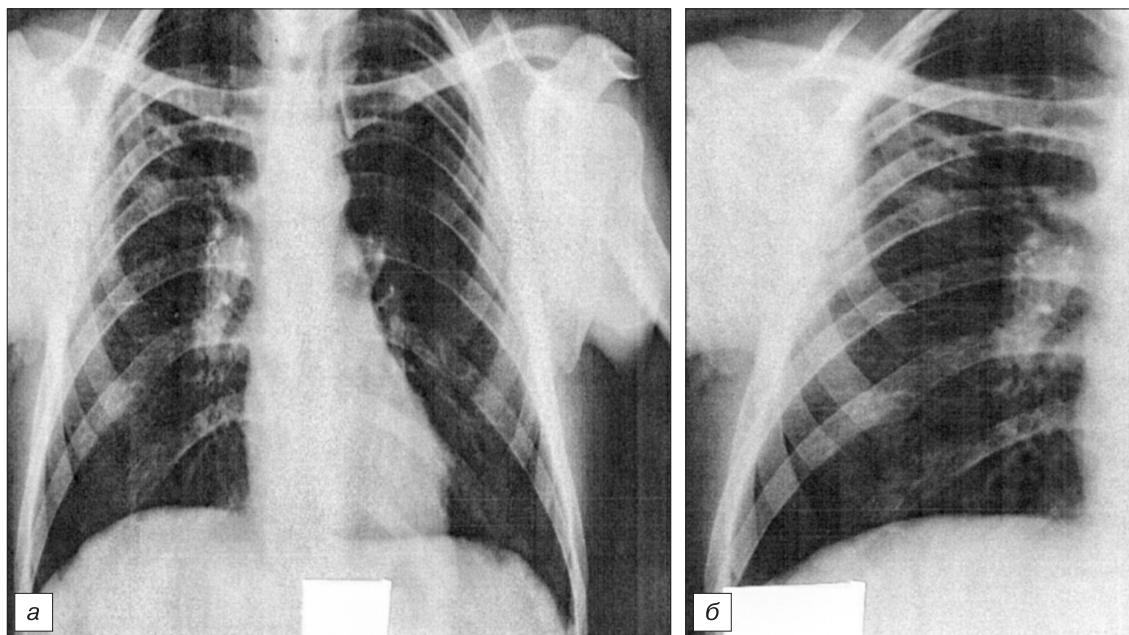


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного П. в прямой проекции (а) и правого легкого (б) при обследовании 09.01.14 г.

Результаты лабораторного обследования при поступлении: общий анализ крови (11.01.14 г.): гемоглобин – 110 г/л; эритроциты – $4,1 \cdot 10^{12}$ /л; ЦП – 0,8; тромбоциты – $180 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты – $12,4 \cdot 10^9$ /л; эозинофилы – 1%; палочкоядерные – 12%; сегментоядерные – 64%; лимфоциты – 20%; моноциты – 3%; СОЭ – 35 мм/ч. Общий анализ мочи: белок – следы; лейкоциты – 5–8 в поле зрения; эритроциты – 0–2 в поле зрения; эпителий – 4–6 в поле зрения. Биохимическое исследование крови: общий белок – 58,5 г/л; креатинин – 89,2 ммоль/л; мочевины – 4,2 ммоль/л; билирубин общий – 15,4 ммоль/л; прямая фракция – 3,7 ммоль/л; непрямая фракция – 11,7 ммоль/л; АЛТ – 0,26 ммоль/л; АСТ – 0,74 ммоль/л.

Иммунный статус (05.07.10 г. при выявлении ВИЧ-инфекции): CD4⁺-лимфоциты – 219 клеток/мкл; CD8⁺ – 1160 клеток/мкл; вирусная нагрузка (ВН) – более 10 млн копий/мл. Иммунный статус (09.01.14 г.): CD4⁺-лимфоциты – 38 клеток/мкл; CD8⁺ – более 2000 клеток/мкл; CD4/CD8 – 0,02; CD3⁺ – 2374 клеток/мкл; ВН – 220 000 копий/мл.

Исследование крови на вирусные гепатиты С, В (ВГС, ВГВ) и на сифилис дало отрицательные результаты. В соскобе со слизистой полости рта и языка обнаружены клетки и псевдомицелий дрожжеподобных грибов рода *Candida*. В мазках со слизистой щек и в крови (09.01.14 г.) методом ПЦР-диагностики обнаружены ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) и ВЭБ-инфекции (качественный анализ). В крови (09.01.14 г.) методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявлены IgM ЦМВ – оптическая плотность (ОП) 3,3 и IgG ЦМВ – ОП 3,5. Результаты ИФА-исследования на выявление антител к пневмоцистам в крови – отрицательные, на ТБС – также отрицательные.

Результаты ЭКГ от 13.01.14 г.: вольтаж нормальный, электрическая ось сердца не отклонена, ритм синусовый, ЧСС 108 уд/мин.

Рентгеномографическое обследование (09.01.2014 г.): справа в сегментах S₁–S₂ верхней доли легкого определяется участок инфильтрации без четких контуров средней интенсивности с полостями распада менее 5 мм (рис. 1).

В мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (2+), методом посева на твердые среды получен обильный рост микобактерий туберкулеза (3+). Исследование мочи на МБТ с помощью люминесцентной микроскопии и посева на твердые среды дало

отрицательные результаты, проба с препаратом ДИАСКИН-ТЕСТ также показала отрицательный результат.

Фибробронхоскопия (24.01.14 г.): гортань без особенностей, трахея свободно проходима. С обеих сторон, преимущественно справа, большое количество вязкого гноя. Диффузная гиперемия слизистой. Все бронхи проходимы. Проведена санация. Заключение: двухсторонний гнойный эндобронхит. Повторная фибробронхоскопия (31.01.14 г.): гноя меньше. Проведена санация.

УЗИ органов брюшной полости и почек (22.01.14 г.): печень диффузно увеличена (+4 см), в правой доле множественные анэхогенные образования размерами 1–1,8 см. При цветовом доплеровском картировании – без внутреннего кровотока. Селезенка – диффузные изменения паренхимы, единичные кальцинаты, селезеночная вена расширена до 9,5 мм (норма до 6 мм). Почки без особенностей. Увеличенных лимфоузлов в брюшной полости не определяется.

По результатам обследования больному выставлен клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРВТ. Инфильтративный туберкулез легких с локализацией в верхней доле справа в фазе распада. МБТ+. Генерализованная ЦМВ-инфекция, ВЭБ-инфекция, кандидоз языка.

В стационаре начато лечение по 1-му режиму химиотерапии (ХТ) препаратами 1-го ряда, которые больной получал в течение месяца. Учитывая данные обследования, к лечению подключен валацикловир и бисептол через 2 нед от начала лечения. Состояние оставалось на уровне средней тяжести, с конца января (3 нед лечения) стало прогрессивно ухудшаться. Отмечались жалобы на ухудшение аппетита, вплоть до отвращения к еде, тошноту, рвоту 2–3 раза в сутки, боли в поясничной области и животе без четкой локализации. Тогда же отмечено пожелтение кожных покровов. С 13.02.14 г. появилась острая задержка мочи, установлен мочевой катетер. Неврологом заподозрено поражение позвоночника. При рентгенологическом обследовании поясничного отдела позвоночника костной патологии не выявлено. Обнаружена жидкость под правым куполом диафрагмы (асцит). Данные РКТ от 13.02.14 г.: исследование поясничного отдела позвоночника не выявило патологии тел позвонков, межпозвоночных дисков, позвоночного канала, спинного мозга.

Динамика биохимических показателей (10.02.14 г.): общий белок – 59,6 г/л; креатинин – 86,7 ммоль/л; мочевины – 6,8 ммоль/л; билирубин общий – 90,9 ммоль/л; прямая фракция – 77,3 ммоль/л; непрямая – 13,6 ммоль/л; АЛТ – 1,36 ммоль/л; АСТ – 0,55 ммоль/л. Биохимические показатели (18.02.14 г.): общий белок – 50,2 г/л; креатинин – 123,4 ммоль/л; мочевины – 11,4 ммоль/л; билирубин общий – 138,8 ммоль/л; прямая фракция – 114,4 ммоль/л; непрямая – 24,4 ммоль/л; АЛТ – 1,5 ммоль/л; АСТ – 0,68 ммоль/л.

В связи с продолжающимся ухудшением состояния с 14.02.14 г. больной переведен в отделение реанимации. В последующие 2 нед состояние больного прогрессивно ухудшалось и 01.03.2014 г. наступила смерть при явлениях нарастающей сердечно-легочной недостаточности.

Результаты патологоанатомического исследования.

Труп мужчины правильного телосложения, резко пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, трупное окоченение выражено во всех группах мышц. На задней поверхности тела багровые трупные пятна. Подкожно-жировой слой в области передней стенки живота резко истончен. Положение внутренних органов правильное. Брюшина, плевра, перикард гладкие. В брюшной и плевральных полостях свободной жидкости нет. Кишечник лежит свободно.

Кости черепа целы. Твердая мозговая оболочка напряжена, в ее синусах жидкая кровь. Мягкие мозговые оболочки набухшие, тускловатые. Полушария головного мозга симметричные, извилины уплощены, борозды сглажены. На разрезе очаговых изменений не обнаружено, рисунок белого и серого вещества четкий, боковые желудочки расширены, эпендима их гладкая. Сосуды с тонкими стенками, спавшимся просветом.

Вход в гортань свободный. Слизистая гортани, трахеи и главных бронхов бледно-розовая. Хрящевые кольца их обычного вида, всюду целые. В просвете трахеи небольшое количество слизи. Левое легкое умеренной воздушности с поверхности и на разрезе розовато-красноватого цвета, бронхи проходимы. В верхней доле правого легкого на расстоянии 6 см от корня легкого очаг уплотнения округлой формы с неровными границами размером $3 \times 3,5$ см, белесовато-серого цвета, в плевру не прорастает. Также на разрезах ткани правого легкого имеются многочисленные серо-желтого цвета очаги диаметром до 1 см, без четких границ, местами сливающиеся. Легочная ткань розовато-красноватого цвета, маловоздушная, уплотнена. Правые перибронхиальные, бифуркационные лимфатические узлы увеличены, уплотнены, спаяны в конгломераты, на разрезе белесоватые, неоднородные – плотные по периферии и мягкие в центральной части.

Сердце массой 330 г, размером $9 \times 8,5 \times 4$ см. Поверхности перикарда и эпикарда влажные, гладкие. В полости перикарда незначительное количество прозрачной жидкости. В полостях сердца темно-красные слоистые сгустки с блестящей поверхностью. Толщина стенки правого желудочка 0,4 см, левого – 1,3 см. Эпикард гладкий. Мышца сердца плотнотнеластической консистенции, на разрезе серо-бурого цвета, с множественными белесовато-серыми плотными очагами с четкими границами, диаметром 1–3 см. Клапаны сердца сформированы правильно, створки их тонкие, гладкие. Эндокард гладкий, блестящий. Венечные сосуды под эпикардом извитые, просвет их свободный.

Язык с белесоватыми пленчатыми наложениями, снимающимися с обнажением неправильной формы поверхностных дефектов слизистой. Слизистая оболочка глотки и пищевода бледно-розовая. Пищевод проходим. Слизистая желудка бледно-розовая, складчатая, привратник свободно проходим. Слизистая тонкого и толстого кишечника складчатая, содержимое кишечника обычное, соответствует отделам. Поджелудочная железа плотная, серого цвета, дольчатая.

Печень массой 1680 г, размером $22 \times 31 \times 10$ см, плотной

консистенции. Поверхность бугристая, на разрезе желто-коричневая, во всех сегментах печени опухолевидные узлы диаметром 1–6 см с четкими контурами, белесовато-серого цвета, отдельные узлы – неоднородной консистенции с размягчением в центре. Желчные пути протоки не расширены, проходимы. В желчном пузыре около 20 мл желчи оливкового цвета.

Почки массой 330 г. Капсула снимается обрывками. На разрезе рисунок строения стерт, в корковом слое обеих почек опухолевидные белесоватые узлы диаметром 1–3 см. Лоханки не расширены, мочеточники проходимы. Селезенка массой 170 г, капсула напряжена, на разрезе пульпа синюшно-багровая с несколькими опухолевидными узлами диаметром 1–2 см белесоватого цвета.

Основные данные гистологического исследования. Легкие: во фрагментах из очага верхней доли обнаружен мелкоклеточный рак: опухоль солидного строения из мелких клеток со скудной цитоплазмой и вытянутыми овальными умеренно полиморфными гиперхромными ядрами с грубым комковатым хроматином, определяются патологические митозы. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют панцитокератин, маркеры нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин и синаптофизин, CD56⁺), индекс пролиферации 80%. В опухоли массивные некрозы. В окружающей ткани легкого и во фрагментах из других долей в просвете альвеол отечная жидкость, десквамация альвеолярных макрофагов с буроватым пигментом в цитоплазме, полнокровие сосудов и множественные экссудативно-некротические очаги: казеозный некроз с перифокальной скудной лейкоцитарной инфильтрацией и единичными эпителиоидными клетками (рис. 2, на 2-й пол. обложки). В перибронхиальных лимфатических узлах лимфоидная ткань замещена опухолевой, аналогичной описанной выше, прорастающей капсулу лимфатических узлов. Печень: метастазы мелкоклеточного рака с массивным некрозом на фоне нарушенной дольковой структуры за счет наличия порто-портальных септ, дискомплексации печеночных балок, вакуольной дистрофии и зональных и ступенчатых некрозов гепатоцитов. Селезенка: метастазы мелкоклеточного рака на фоне отсутствия фолликулов, оголения ретикулярной стромы органа и полнокровия красной пульпы. Почки: метастазы мелкоклеточного рака (рис. 3 на 3-й пол. обложки), отек и слабый фиброз интерстиция, вакуольная дистрофия эпителия канальцев, гиалиновые цилиндры в просвете отдельных канальцев. Сердце: неравномерная атрофия мышечных волокон, накопление в их цитоплазме золотисто-бурого пигмента, умеренно выражен межмышечный отек, метастазы мелкоклеточного рака с некрозом (рис. 4 на 3-й пол. обложки).

Патологоанатомический диагноз: комбинированное основное заболевание в форме двух конкурирующих: основное заболевание: V20.0 ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования в отсутствие АРВТ, стадия вторичных проявлений: диссеминированный туберкулез легких, фаза распада, МБТ+, манифестная цитомегаловирусная инфекция (гепатит, полинейроадикулопатия), кандидозный глоссит.

Конкурирующее заболевание: С34.1 Злокачественное новообразование верхней доли правого легкого (мелкоклеточный рак) aT2aN2 M1, узловатая форма с метастазами в перибронхиальные и бифуркационные лимфатические узлы с прорастанием капсулы, с массивными метастазами в печень, почки, сердце, селезенку.

Осложнения: интоксикация; кахексия (отсутствие подкожной жировой клетчатки, бурая атрофия миокарда); паренхиматозная желтуха; дистрофия паренхиматозных органов.

Патологоанатомический эпикриз: на аутопсии у пациента с ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных проявлений наряду с диссеминированным туберкулезом в верхней доле легкого обнаружен мелкоклеточный рак с массивным лимфогенным и гематогенным метастазированием. Это злокачественное но-

вообразование не является проявлением синдрома приобретенного иммунодефицита, поэтому в структуре диагноза оно расценено как конкурирующее заболевание, хотя иммунодефицит, несомненно, способствовал его быстрому прогрессированию. Случай расценен как расхождение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов.

Обсуждение

Туберкулез и злокачественные новообразования в последние годы становятся одной из основных причин смерти больных ВИЧ-инфекцией. И если в отношении туберкулеза наметилась положительная динамика, то онкологическая патология у ВИЧ-инфицированных требует пристального внимания и раннего выявления. Следует помнить о типичном для ВИЧ-инфекции сочетании онкологической и разнообразной инфекционной патологии. Постановка диагноза в случае поражения легких должна включать помимо общеклинических, бактериологических и инструментальных методов проведение биопсии легочной ткани и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР-исследование) для определения широкого спектра возбудителей. Важным фактором профилактики рака легких может стать своевременное лечение воспалительного процесса в легочной ткани и широкий охват ВИЧ-инфицированных антиретровирусной терапией.

Как показали наши предыдущие исследования [21], на ранней (2В) стадии ВИЧ-инфекции при развитии туберкулеза легких в лимфатической ткани сохраняются морфологические реакции иммунитета. По мере прогрессирования ВИЧ усиливаются гипо- и аплазия элементов лимфоидного ряда с пролиферацией гистиоцитарных и фибробластических элементов. При этом гнойно-некротические и абсцедирующие очаги в легких могут иметь два вида морфологических реакций: ареактивные, без формирования грануляционной ткани, и с развитием грануляционной ткани с низким содержанием клеточных элементов (редкие моноциты, макрофаги, гистиоциты и фибробласты в стадии каролиза и распада, с плазмочитами по периферии). Такая структура грануляционной ткани может маскировать опухолевый процесс, существенно затрудняя инструментальную прижизненную диагностику онкологической патологии. Учитывая выявленные патологоанатомические особенности ВИЧ-инфекции, рекомендуется использовать результаты биопсии для улучшения диагностики онкологической патологии и уточнения стадии ВИЧ-инфекции.

Выявление онкопатологии у больных с ВИЧ-инфекцией обычно предусматривает назначение стандартного противоопухолевого лечения совместно с антиретровирусной терапией. Однако прохождение химиотерапии может быть сложным для больных СПИДом, поскольку костный мозг, который должен производить новые клетки крови, как правило, оказывается уже пораженным ВИЧ-инфекцией. Проведение высокоактивной антиретровирусной терапии позволяет ВИЧ-позитивным больным проходить полные курсы химиотерапии в случае онкологических заболеваний. В настоящее время для ВИЧ-инфицированных больных разрабатываются альтернативные методы лечения рака на основе моноклональных антител и трансплантации стволовых клеток.

Профилактика, ранняя диагностика, своевременное лечение и отслеживание статистики онкозаболеваний должны быть включены в рутинную практику ведения ВИЧ-инфицированных больных. Необходима модификация мер профилактики онкологических заболеваний при ВИЧ-инфекции и СПИДе. Помимо эффективной противовирусной терапии пациенты должны вести максимально здоровый образ жизни, отказавшись от табака и алкоголя.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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: 105.
2. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; (5): 14–21.
3. Шилов И.С. Синдром приобретенного иммунодефицита человека и онкологические заболевания. *Успехи современного естествознания*, 2011; (8): 143–4. URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=27756> (дата обращения: 17.10.2016).
4. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Гедымин Л.Е., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю. Морфологические изменения печени у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией на фоне хронического гепатита С. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2013; (6): 4–8.
5. 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.
6. Быстрицкий Д.А., Топольская С.В., Бакулкина О.Г., Хасанов Х.А., Кулагин В.В., Городин В.Н., Шевченко Н.П. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Краснодарском крае. В кн.: *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Сочи, 1–4 ноября, 2016*. Сочи; 2016: 66–9.
7. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Шевченко Н.П., Шаполовский В.В., Игошкина А.А. Особенности лечения диссеминированного туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. В кн.: *Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Краснодар, октябрь, 2013*. Краснодар; 2013: 26.
8. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. *Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией*. 1-е изд. М.: НЬЮТЕРРА; 2010.
9. Система мер профилактики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией: Документ Группы высокого уровня по туберкулезу Российской Федерации и тематической рабочей группы «Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией». М.; 2007.
10. *ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство* / Под ред. В.В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
11. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. *ВИЧ-инфекция*. 2-е изд. СПб.: Питер; 2003.
12. Леви Дж.Э. *ВИЧ и патогенез СПИДА*: Пер. с англ. 3-е изд. Е.А. Монастырской. М.: Научный мир; 2010.
13. Мальев В.П. *ВИЧ/СПИД*. М.: ЭКСМО; 2009.
14. Либман Г., Макадон Х. Дж. *ВИЧ-инфекция*: Пер. с англ. под ред. А.И. Бессараба. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
15. Ланге С., Уолш Дж. *Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки: Руководство. Атлас*: Пер. с англ. под ред. С.К. Тернового, А.И. Шехтера. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Bonnet F. et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: The mortalite' 2005 Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 633–9.
17. Chaturvedi A.K., Pfeiffer R.M., Chang L., Goedert J.J., Biggar R.J., Engels E.A. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *Epidemiol. Soc. AIDS*. 2007; 21 (2): 207–13.
18. Shebl F.M., Engels E.A., Goedert J.J., Chaturvedi A.K. Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2010; 55 (3): 375–9.
19. Бойцова О.В., Вильчинская И.Д., Штоль И.Н., Томенко С.Р. Анализ заболеваемости пневмониями у ВИЧ-инфицированных. В кн.: *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Сочи, 1–4 ноября, 2016*. Сочи; 2016: 49–51.
20. Игнатъева Т.П., Алексеева В.И., Краснова В.А. Бронхиолоальвеолярный рак: случай из практики и краткий обзор литературы. *Здравоохранение Чувашии*. 2015; (2): 78–82.
21. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Гедымин Л.Е., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю., Кончакова А.А. Особенности тканевых реакций иммунокомпетентных органов при диссеминированном туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2015; 20 (2): 12–8.

REFERENCES

1. *On the State Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2015: State Report. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu: Gosudarstvennyy doklad]*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2016. (in Russian)
2. Shilova M.V. Epidemic situation on tuberculosis in the Russian Federation by 2009. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; (5): 14–21. (in Russian)
3. Shilov I.S. Acquired Immunodeficiency Syndrome and human cancer. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; (8): 143–4. URL: <http://www.natural-sciences.ru/article/view?id=27756> (reference date: 17.10.2016). (in Russian)
4. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Gedymin L.E., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu. Morphological changes of liver in patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection complicated with chronic hepatitis C. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2013; (6): 4–8. (in Russian)
5. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Kulagin V.V., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu. Deaths from cirrhosis of the liver patients with HIV infection and infiltrative pulmonary tuberculosis. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2013; (1): 49–54. (in Russian)
6. Bystritskiy D.A., Topol'skaya S.V., Bakulkina O.G., Khasanov Kh.A., Kulagin V.V., Gorodin V.N., Shevchenko N.P. TB in HIV-infected people in the Krasnodar Territory. In: *Socially Significant and Particularly Dangerous Infectious Diseases: Proceedings of the III All-Russian Scientific-practical Conference with International Participation. Sochi, November 1–4, 2016*. Sochi; 2016: 66–9. (in Russian)
7. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Shapolovskiy V.V., Igoshkina A.A. Features of treatment of disseminated pulmonary tuberculosis combined with HIV infection. In: *Proceedings of the Interregional Scientific and Practical Conference "Socially significant and particularly dangerous infectious diseases."* Krasnodar, October 2013. [Materialy Mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Sotsial'no-znachimye i osobo opasnye infektsionnye zabolevaniya. Krasnodar, oktyabr' 2013]. Krasnodar; 2013: 26. (in Russian)
8. Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. *Disseminated Pulmonary Tuberculosis in Patients with HIV Infection. [Disseminirovannyi tuberkulez legkikh u bol'nykh VICH-infektsiy]*. 1-st Ed. Moscow: N'YUTERRA; 2010. (in Russian)
9. *The system of prevention and treatment of TB with HIV: High-level document for the Russian Federation Tuberculosis and thematic working group "Tuberculosis patients with HIV infection"*. Moscow; 2007. (in Russian)
10. Pokrovskiy V.V. (Ed.). *HIV Infection and AIDS: National Guide. [VICH-infektsiya i SPID: Natsional'noe rukovodstvo]*. 2nd Ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
11. Belozherov E.S., Zmushko E.I. *HIV Infection. [VICH-infektsiya]*. 2nd Ed. St. Petersburg: Piter; 2003. (in Russian)
12. Levi Dzh.E. *HIV and AIDS Pathogenesis*: Transl. from Engl. E.A. Monastyrskoy. 3th Ed. Moscow: Nauchnyy mir; 2010. (in Russian)
13. Malyy V.P. *HIV/AIDS. [VICH/SPID]*. Moscow: EKSMO; 2009. (in Russian)
14. Libman G., Makadon Kh.Dzh. *HIV. [VICH-infektsiya]*: Transl. from Engl. A.I. Bessaraba. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
15. Lange S., Uolsh Dzh. *Radiation Diagnosis of Diseases of the Chest: Guide: Atlas*: Transl. from Engl. S.K. Ternovogo, A.I. Shekhtera. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
16. Bonnet F. et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients: The mortalite' 2005 Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 633–9.
17. Chaturvedi A.K., Pfeiffer R.M., Chang L., Goedert J.J., Biggar R.J., Engels E.A. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *Epidemiol. Soc. AIDS*. 2007; 21 (2): 207–13.
18. Shebl F.M., Engels E.A., Goedert J.J., Chaturvedi A.K. Pulmonary infections and risk of lung cancer among persons with AIDS. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2010; 55 (3): 375–9.
19. Boytsova O.V., Vil'chinskaya I.D., Shtol' I.N., Tomenko S.R. Analysis of the incidence of pneumonia in HIV. In: *Socially Significant and Particularly Dangerous Infectious Diseases: Proceedings of the III All-Russian Scientific-practical Conference with International Participation. Sochi, November 1–4, 2016*. Sochi; 2016: 49–51. (in Russian)
20. Ignat'eva T.P., Alekseeva V.I., Krasnova V.A. Bronchioloalveolar carcinoma: case report and a brief review of the literature. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2015; (2): 78–82. (in Russian)
21. Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G., Gedymin L.E., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu., Konchakova A.A. Tissue reaction of immunocompetent organs in disseminated tuberculosis at different stages of HIV infection. *Epidemiol. i infekt. bol.* 2015; 20 (2): 12–8. (in Russian)

Поступила 28.02.2017

Принята в печать 19.04.2017

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; **Чумаченко Галина Владимировна**, зам. гл. врача ГУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер № 1», заочный аспирант ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; **Понкина Ольга Николаевна**, канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отд-нием ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского», e-mail: ponkina_olga@mail.ru; **Пикалин Сергей Александрович**, зав. патологоанатомическим отделением ГУЗ «Тульский противотуберкулезный диспансер № 1».