

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ПЛАВИНСКИЙ С.Л., ШАБАЛКИН П.И., 2017

УДК 615.373:578.245].03:616-002.5

Плавинский С.Л.¹, Шабалкин П.И.²

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЁЗА

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Кирочная, д. 41;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия, Каширское шоссе, д. 23

Туберкулёз во всех странах мира представляет серьёзную проблему для системы здравоохранения и общества. Несмотря на то что в последние годы наметилась тенденция к снижению заболеваемости, туберкулёз является одной из социально значимых для Российской Федерации инфекций. Существенные трудности в лечении туберкулёза вызывает преодоление лекарственной устойчивости микобактерий к существующей терапии, а также имеющиеся ограничения ресурсов системы здравоохранения в России. В связи с этим возникает потребность в поиске дополнительных возможностей для повышения эффективности лечения и клинико-экономической оценке существующих схем терапии. Интерферон-гамма – эффективный лекарственный препарат для лечения туберкулёза. В результате проведённого фармакоэкономического анализа выявлено, что интерферон-гамма (Ингарон) способствовал увеличению продолжительности качественной жизни на 2,1 QALY, а его применение будет сопровождаться экономией средств бюджета Российской Федерации в размере до 284 млн рублей, или до 27,3% средств для лечения этой группы больных.

Ключевые слова: туберкулёз; интерферон-гамма; фармакоэкономический анализ.

Для цитирования: Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Оценка клинико-экономической эффективности интерферона-гамма в лечении туберкулёза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(6): 276-280. DOI: 10.17816/EID40981

Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I.

EVALUATION OF THE CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF INTERFERON-GAMMA IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya Str. Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Tuberculosis worldwide is a serious problem for the health system and for society. Despite the fact that in recent years there has been a tendency to the decline in the incidence of tuberculosis, it remains to be one of the socially significant infections in the Russian Federation. Significant difficulties in the treatment of tuberculosis include the overcoming of the drug resistance of mycobacteria to the existing therapy, as well as the available limitations of the resources of the healthcare system in the Russian Federation. In this regard, there is a need to find additional opportunities to improve the effectiveness of the treatment and clinical and economic evaluation of existing treatment regimens. Interferon-gamma is an effective preparation for the management of tuberculosis. As a result of the pharmacoeconomic analysis, the administration of interferon-gamma (Ingaron) contributed to an increase in the quality of life by 2.1 QALY, and in terms of an addition to the therapy will be accompanied by savings of the budget of the Russian Federation up to 284 million rubles, or up to 27.3% of funds for the treatment of patients from this group.

Keywords: tuberculosis; interferon-gamma; pharmacoeconomic analysis.

For citation: Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of interferon-gamma in the treatment of tuberculosis. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2017; 22(6): 276-280. (In Russian). DOI: 10.17816/EID40981.

For correspondence: Pavel I. Shabalkin, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia. E-mail: p.shabalkin@gmail.com

Acknowledgments. The study has no sponsorship.

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

Received 10.12.2018

Accepted 05.02.2018

Введение

На территории Российской Федерации в 2016 г. зарегистрировано около 78 тыс. впервые выявленных случаев активного туберкулёза, показатель за-

Для корреспонденции: Шабалкин Павел Игоревич, канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, E-mail: p.shabalkin@gmail.com

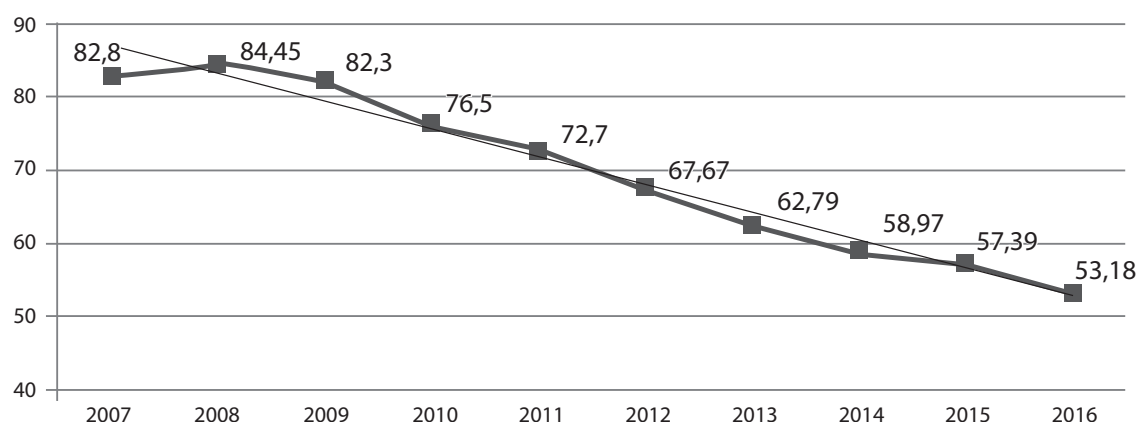


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулёзом в России (на 100 тыс. населения) [1].

болеваемости составил 53,2 на 100 тыс. населения, среднееголетний показатель (СМП) заболеваемости составил 71,9 на 100 тыс. населения [1].

На рис. 1 представлена динамика заболеваемости туберкулёзом в России. Самая высокая заболеваемость туберкулёзом в течение последнего десятилетия характерна для территорий Сибири и Дальнего Востока (табл. 1) [1].

Уровень общей смертности от туберкулеза в 2017 г. по сравнению с 2016 г. снизился на 16%, а по сравнению с 2005 г., когда отмечался пик показателя (22,6 на 100 тыс. населения), смертность от туберкулёза снизилась на 55,8% [1].

Одним из главных препятствий в лечении туберкулёза является быстрое формирование у возбудителя резистентности к существующей противомикробной терапии. Появление новых классов противотуберкулёзных препаратов позволило значительно улучшить результаты ле-

чения заболевания. Отдельную проблему представляют пациенты, инфицированные штаммами микобактерий, обладающих лекарственной устойчивостью. Результаты лечения также зависят от наличия сопутствующих заболеваний (ВИЧ и др.), а также условий проживания и социального статуса пациентов. Самые высокие группы риска образуют пациенты Федеральной системы исполнения наказаний (ФСИН) и ВИЧ-инфицированные больные.

С целью повышения эффективности существующей противотуберкулёзной терапии и преодоления лекарственной резистентности в последние десятилетия проводили активный поиск терапевтических агентов для решения этой задачи.

Интерферон-гамма является одним из потенциальных лекарственных препаратов, способных в составе комплексной противоми-

Таблица 1

Самые высокие показатели заболеваемости туберкулёзом в России [1].

| Субъекты Российской Федерации | Всё население | | | Сельское население | | |
|-------------------------------|----------------|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|
| | заболеваемость | рост/снижение 2014-2016 гг., % | СМП 2006-2015 гг. | заболеваемость | рост/снижение 2014-2016 гг., % | СМП 2006-2015 гг. |
| Российская Федерация | 53,18 | - 10,4 | 71,88 | 58,04 | - 9,1 | 77,36 |
| Республика Тыва | 178,25 | 23,0 | 212,07 | 161,91 | 6,4 | 222,65 |
| Чукотский автономный округ | 172,25 | 28,8 | 109,91 | 336,85 | 24,9 | 197,59 |
| Приморский край | 127,80 | - 4,4 | 169,48 | 152,34 | - 0,5 | 199,38 |
| Еврейская автономная область | 126,75 | - 5,5 | 160,93 | 136,17 | - 15,7 | 175,87 |
| Иркутская область | 108,33 | - 11,0 | 133,82 | 109,05 | 1,8 | 124,60 |
| Хабаровский край | 102,81 | - 3,0 | 123,45 | 122,80 | - 8,3 | 145,16 |
| Кемеровская область | 102,16 | - 5,6 | 128,22 | 98,69 | - 8,7 | 128,75 |
| Алтайский край | 99,76 | - 6,4 | 121,37 | 96,05 | 6,9 | 106,51 |
| Новосибирская область | 97,95 | - 6,6 | 120,48 | 116,02 | 3,8 | 129,36 |
| Курганская область | 96,67 | 9,4 | 122,29 | 95,22 | 22,4 | 124,67 |
| Астраханская область | 96,28 | 1,9 | 93,23 | 111,93 | 38,1 | 99,07 |

кробной терапии изменить течение фиброзно-кавернозного туберкулёза. Его эффективность изучена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. Метаанализ, который объединил данные 9 клинических испытаний, продемонстрировал статистически значимый эффект интерферона-гамма, применявшегося в качестве дополнительного лекарственного препарата для лечения туберкулёза [2]. Исследования с аэрозольным интерфероном-гамма показали статистически достоверные преимущества по результатам отрицательной конверсии мокроты и рентгенограммам грудной клетки: объединённый относительный риск (ОР) для конверсии составил 1,97 (95% доверительный интервал – ДИ: 1,20–3,24; $p = 0,008$) после 1 мес лечения, 1,74 (95% ДИ 1,30–2,34; $p = 0,0002$) через 2 мес лечения, 1,53 (95% ДИ 1,16–2,01; $p = 0,003$) после 3 мес лечения, 1,57 (95% ДИ 1,20–2,06; $p = 0,001$) после 6 мес лечения и 1,55 (95% ДИ 1,17–2,05; $p = 0,002$) в конце лечения; объединённый ОР для рентгенограмм грудной клетки составил 1,38 (95% ДИ 1,10–1,17; $p = 0,006$) в конце лечения. Для внутримышечно вводимого интерферона-гамма метаанализ включал три исследования, которые показали значительное улучшение по отрицательной конверсии мокроты через 2 мес лечения. Рандомизированное контролируемое исследование с аэрозольным и подкожно вводимым интерфероном-гамма показало значительное снижение симптомов лихорадки, хрипов и ночных потов по сравнению с контрольной группой после 1 мес лечения. Авторы делают выводы, что адьювантная терапия с использованием интерферона-гамма, особенно в аэрозольной форме, может быть полезной для пациентов с туберкулёзом [2].

Материалы и методы

Проведено несколько видов анализа. На I этапе определено, как использование препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарона) в качестве дополнительного средства в терапии туберкулёза влияет на расходы системы здравоохранения. Для этого сопоставили цены на лечение препаратом и эффект в части сокращения времени госпитализации. Клинические данные взяты из отчёта о клиническом испытании препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарона) у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом легких с деструкцией (Масленников А.А., Оболонкова Н.И., 2012). Данные по стоимости пребывания в стационаре взяты из работы Маркелова Ю.М. и соавт. [3]. Из оценок стоимости койко-дня исключили стоимость базовой терапии (она предполагалась равной в группах, использовавших Ингарон и не

использовавших его), а далее данные по расходам были приведены к ценам 2016 г., с использованием информации о динамике индекса потребительских цен. Предполагалось, что когда пациент становится абацеллярным по данным микроскопии мокроты, его выписывают из стационара. Затем на основании данных клинического исследования определяли возможную продолжительность пребывания больного в стационаре. Поскольку в результатах исследования указывалось время, когда пациент становился абацеллярным по результатам микроскопии мокроты, сделано предположение, что выписка производится раз в месяц для оценки расходов, связанных с госпитализацией. За 3 месяца наблюдения все пациенты в группе рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) стали абацеллярными по результатам микроскопии мокроты, однако в группе стандартной терапии этого не произошло. Поэтому на основе усреднённого времени пребывания в стационаре была предпринята оценка возможной продолжительности пребывания в стационаре оставшихся пациентов. Для этого итеративно менялась продолжительность пребывания последней группы в стационаре так, что среднее время было бы равно 73,5 койко-дням, в соответствии с данными работы Ю.М. Маркелова и соавт. [3]. Далее была определена стоимость пребывания в стационаре больного в сравниваемых группах с учётом стоимости терапии изучаемым препаратом. Данные по стоимости терапии брали исходя из зарегистрированной цены препарата в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (<http://grls.gosminzdrav.ru/>), которая составила 4341,6 руб. за упаковку из 5 флаконов с лиофилизатом для приготовления раствора, содержащего 500 тыс. МЕ рекомбинантного человеческого интерферона в одном флаконе. Поскольку в рамках клинического испытания рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) его вводили через день на протяжении месяца, соответственно на курс было рассчитано использование пятнадцати инъекций или пяти упаковок препарата.

Число пациентов, которым может быть показана терапия препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон), было рассчитано исходя из того, какие пациенты получали терапию в клиническом испытании. Это были пациенты с деструкцией в лёгких, впервые выявленным туберкулёзом. Таких пациентов, согласно данным официальной статистики в Российской Федерации, в 2016 г. было 24 497 человек.

Для оценки долгосрочной эффективности препарата в универсальных показателях (годы жизни, откорректированные на качество) построена марковская модель, которая включала три основных состояния – активная форма туберкулёза, излечен-

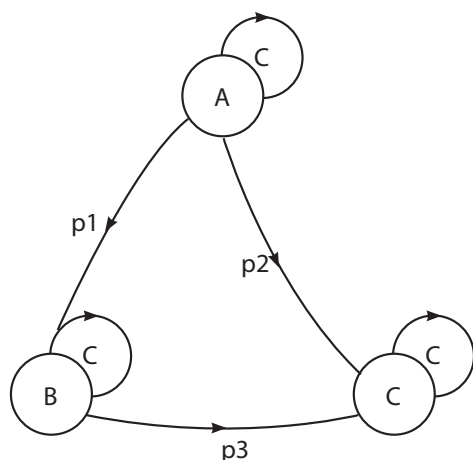


Рис. 2. Схема модели (А – состояние с активным туберкулёзом, В – состояние излеченности, С – смерть).

ность и смерть. Переход из активной формы туберкулёза в состояние излеченности моделировали на основании данных клинического испытания по такому показателю, как исчезновение микобактерии туберкулёза из мокроты по данным посева. Для получения информации о распределении времени до выздоровления данные клинического исследования подвергали параметрическому анализу выживаемости (анализу времени до выздоровления) с помощью процедуры LIFE REG системы SAS University Edition (поскольку не все пациенты к концу исследования были полностью излечены, они рассматривались как цензурированные наблюдения). Установлено, что данные лучше аппроксимируются экспоненциальным распределением, которое и использовали для построения модели.

Модель включала несколько параметрических распределений, которые применяли для формирования матрицы переходов – время до излечения в группах контроля (p_1) и получения рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) (p_4), а также время дожития. Для определения времени дожития в группе больных с активным туберкулёзом (p_2) использовались данные В.М. Коломиец и соавт. [4], для излеченных больных приняли, что их продолжительность жизни остаётся такой же, как и у остальной части населения, и поэтому соответствующие параметры распределения (p_3) оценивали на основе ожидаемой продолжительности предстоящей жизни лиц, достигших того же возраста, что и средний возраст лиц, входивших в клиническое испытание (данные взяты из статистического сборника «Здравоохранение в России» [5]). Схема модели для пациентов группы, получавшей лечение препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) приведена на рис. 2.

Полезности состояния с активным туберку-

лёмом и состояния излеченности были взяты из работы L. Wolfson и соавт. [6]. В соответствии с рекомендациями авторов статьи, полезности были ниже в первый год после излечения. Полезности для расчётов лет жизни, откорректированных на качество, были дисконтированы под 3% годовых. Горизонт моделирования составил 50 лет.

Марковская модель реализована с помощью пакета heemod [7] в системе R для Windows (версия 3.3). Анализ влияния на бюджет и расчёты стоимости сравниваемых терапий с учётом длительности госпитализации были реализованы в системе Microsoft Excel.

Результаты

Первоначально провели оценку затратности терапии препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) для системы здравоохранения. На основании данных клинического испытания установлено, что общая стоимость терапии и пребывания в стационаре в группе, которая получает лечение препаратом рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) должна составить 40 979 руб., а в группе, не получающей этого препарата, 56 386 руб. (без учёта стандартной терапии). Таким образом, препарат являлся экономически более выгодным, что позволило провести анализ влияния на бюджет (табл. 2).

Из данных табл. 2 видно, что экономия средств бюджета зависит от частоты использования препарата в терапии туберкулёза лёгких с распадом. Если препарат будет использоваться только у одной десятой части пациентов от числа всех новых случаев (10%), по которым есть показания, то экономия бюджета составит 37,7 млн руб., в случае использования у трёх четвертей (75%) – 283,7 млн руб. При этом только за счёт сокращения сроков госпитализации экономия бюджета может составить до 27,3%.

Таблица 2

Анализ влияния на бюджет применения препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон)

| Показатель | Исходные данные | Экономия средств бюджета, млн руб./год |
|--|--|--|
| Разность затрат (руб./чел.) при назначении рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) | 15 407 (в пользу назначения препарата) | |
| Количество новых случаев | 24 497 | |
| Частота использования: | | |
| 10% | | 37,4 |
| 20% | | 75,48 |
| 50% | | 188,71 |
| 75% | | 283,07 |

Таблица 3

Результаты моделирования (эффективность препарата Ингарон с точки зрения влияния на качество жизни)

| Показатель | Рекомбинантный человеческий интерферон-гамма (Ингарон) плюс стандартная терапия | Только стандартная терапия |
|---|---|----------------------------|
| Годы жизни, откорректированные на качество (QALY) | 8,65 | 6,55 |
| Годы жизни | 17,67 | 13,37 |
| Разность QALY, группы ингарон – контроль | 2,1 | |

Поскольку назначение исследуемого препарата оказалось доминирующей стратегией, то проводить анализ соотношения стоимость–эффективность нецелесообразно, однако был выполнен анализ эффективности препарата с точки зрения влияния на качество жизни, выраженный в показателях количества лет жизни, откорректированных на её качество (QALY). Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, применение препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) в качестве дополнительной терапии в лечении впервые выявленного туберкулёза с деструкцией, приводит к выигрышу 2,1 года жизни, откорректированного на качество, а также к увеличению продолжительности жизни пациентов.

Заключение

Проведённый анализ показывает, что использование в российских условиях в комплексной терапии впервые выявленного туберкулёза лёгких с деструкцией препарата рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарон) приводит к увеличению продолжительности качественной жизни (на 2,1 QALY), а также к экономии средств бюджета Российской Федерации в размере до 284 млн рублей, или 27,3% средств для лечения этой группы больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017 стр. 88-90.

2. Gao X.F., Yang Z.-W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 15 (2011) e594–e600.
3. Маркелов Ю.М., Кононенко Ю.С., Войшнис М.Р., Доева Л.В. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности лечения больных туберкулезом в условиях стационара и использования стационарзамещающих технологий. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 2: 32–8.
4. Коломиец В.М., Дрёмова Н.Б., Рублёва Н.В. Фармакоэкономический анализ эффективности основного курса лечения туберкулёза в условиях стационара. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2011; (1): 45–50.
5. Росстат. *Здравоохранение в России*. 2015; Стат. сб. М.; Росстат, 2015.
6. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R. et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): P. e0120763.
7. Filipovic-Pierucci A., Zarca K., Durand-Zaleski I. Markov models for health economic evaluation: The r package heemod. *ArXiv e-prints*. 2017. R package version 0.9.1. 1702.03252.

REFERENCES

1. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu». *Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka*. Moscow; 2017: 88-90. (in Russian)
2. Gao X.F., Yang Z.-W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 15 (2011) e594–e600.
3. Markelov Yu.M., Kononenko Yu.S., Voishnis M.R., Doyeva L.V. Comparative evaluation of clinical and economic efficiency of treatment of tuberculosis patients in hospital settings and use of inpatient substitution technologies. *Tuberculez i bolezni legkikh*. 2015; (2): 32-8. (in Russian)
4. Kolomiets V.M., Dremova N.B., Rubleva N.V. Pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of the main course of treatment of tuberculosis in hospital conditions. *Kursk Scientific and Practical Herald «The Man and His Health»*. 2011; (1): 45-50. (in Russian)
5. Rosstat. *Health in Russia. Rosstat. Zdravookhraneniye v Rossii*. 2015: Stat.sb. Moscow; Rosstat, 2015. (in Russian)
6. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R. et al. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. № 3. P. e0120763.
7. Filipovic-Pierucci A., Zarca K., Durand-Zaleski I. Markov models for health economic evaluation: The r package heemod. *ArXiv e-prints*. 2017. R package version 0.9.1. 1702.03252.

Поступила 10.12.2018

Принята в печать 05.02.2018

Сведения об авторах:

Плавинский Святослав Леонидович, доктор мед. наук, начальник учебного управления ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, E-mail: s.plavinskij@gmail.com, SPIN-код: 5660-4661

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:578.828.6-092:612.017.1.064]-036.1

Яковлев А.А.¹, Дьячков А.Г.², Мусатов В.Б.¹, Стреляная Е.В.³, Микитенко Е.В.², Городничева Л.Р.³**РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ АДДИКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ТЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ**¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Россия, Университетская набережная, д. 7–9;² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6–8;³ СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», 195067, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Миргородская, д. 3

Цель исследования – изучить распространённость и влияние аддиктивной патологии на течение ВИЧ-инфекции и доступ к получению антиретровирусной терапии.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ медицинской документации больных ВИЧ-инфекцией, имеющих наркологический диагноз, подтверждённый врачом-наркологом, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» с сентября по ноябрь 2014 и 2016 гг.

Результаты. Половина пациентов (576 из 1164 человек, или 49,5%), госпитализированных в специализированный инфекционный стационар для больных ВИЧ-инфекцией, нуждались в консультации нарколога. Среди этих пациентов в 2014 и 2016 гг. преобладали мужчины (73 и 76% соответственно), с тенденцией к вовлечению более старших возрастных групп. Наиболее частой наркологической патологией у больных ВИЧ-инфекцией являлась зависимость от опиатов (у 48 и 45% соответственно). Несмотря на рост абсолютного числа консультаций нарколога в 2016 г., увеличение удельного веса с 17 до 26% отмечено только в группе больных, страдающих зависимостью от опиатов и алкоголя одновременно. По результатам нашего исследования более высокие шансы на получение антиретровирусной терапии (АРВТ) имели пациентки женского пола и больные, находящиеся в состоянии ремиссии по алкогольной зависимости. Частота назначения антиретровирусной терапии в нашей группе больных была недостаточной и составила 30% от числа завершивших стационарное лечение.

Заключение. В группе больных ВИЧ-инфекцией, страдающих наркологической патологией, имели место характерные для общей популяции изменения эпидемиологического процесса. Среди госпитализированных больных отмечалось увеличение доли больных с сочетанием зависимости от опиатов и алкоголя. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем на момент госпитализации в стационар, имели меньше шансов на получение АРВТ по сравнению с больными, находящимися в состоянии ремиссии по алкогольной зависимости.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; наркомания; алкогольная зависимость; антиретровирусная терапия (АРВТ); приверженность.

Для цитирования: Яковлев А.А., Дьячков А.Г., Мусатов В.Б., Стреляная Е.В., Микитенко Е.В., Городничева Л.Р. Распространённость и влияние аддиктивной патологии на течение ВИЧ-инфекции у госпитализированных больных. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(6):281-288. DOI: 10.17816/EID40987.

Yakovlev A.A.¹, Diachkov A.G.², Musatov V.B.¹, Strelyanaya E.V.³, Mikitenko E.V.², Gorodnicheva L.R.³**PREVALENCE RATE AND IMPACT OF ADDICTIVE DISORDERS ON THE COURSE OF HIV-INFECTION IN IN-PATIENTS**¹ St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, 7-9, Universitetskaya embankment, St. Petersburg, 199034, Russia;² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia;³ S.P. Botkin Clinical Infectious Hospital, 3, Mirgorodskaya str., St. Petersburg, 195067, Russia

Aim of the study. To make an analysis of the prevalence rate and the impact of addictive disorders on the course of HIV-infection and evaluate the efficacy of the antiretroviral therapy.

Methods and Materials. The retrospective analysis of medical records of HIV-positive patients, examined by the narcologist in the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital during the period of from September to November in 2014 and 2016.

Results. Half of the patients (576 out of 1164 patients, 49.5%) treated in HIV-infection hospital required consultation of narcologist. In 2014 and 2016 men were more prevalent among such patients (73% and 76% accordingly), with a trend toward the involvement of older patients. Most prevalent narcological pathology among HIV-positive patients was opioid dependence (48% and 45% accordingly). Despite an increase of absolute numbers of narcologist's consultations in 2016 the only group in which the relative gain from 17% to 26% was observed there was a group of patients suffered both opioid dependency and chronic alcoholism simultaneously. According to our data odds ratio for starting antiretroviral therapy in the hospital were higher in women and in patients with remission of chronic alcoholism. Percentage of patients who started antiretroviral therapy was insufficient – 30% among patients discharged after the complete in-hospital stay.

Conclusion. The pattern of HIV epidemic among patients with addictive disorders does not differ from the general HIV-positive population. The gain in percentage of patients with comorbidity such as opioid dependency with alcohol abuse was observed. Patients manifested the alcohol abuse at the time of admission have lower chances to begin to receive ARVT comparing to those who were in remission.

Key words: HIV; drug addiction; alcohol abuse; HAART; adherence.

Для корреспонденции: Дьячков Андрей Георгиевич, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, E-mail: cd4@inbox.ru

For citation: Yakovlev A.A., Diachkov A.G., Musatov V.B., Strelyanaya E.V., Mikitenko E.V., Gorodnicheva L.R. Prevalence rate and impact of addictive disorders on the course of HIV-infection in in-patients. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2017; 22(6):281-288. (In Russian). DOI: 10.17816/EID40987.

For correspondence: Andrey G. Diachkov, MD Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: cd4@inbox.ru

Information about authors:

Yakovlev A.A., <http://orcid.org/0000-0003-4163-5769>

Diachkov A.G., <http://orcid.org/0000-0003-3590-9145>

Musatov V.B., <http://orcid.org/0000-0003-2428-3802>

Acknowledgments. The study was performed with financial support RFBR, research project No. 17-56-30026.

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

Received 22.12.2018

Accepted 05.02.2018

Введение

В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала странам придерживаться подхода как можно более широкого охвата ВИЧ-положительных пациентов антиретровирусной терапией (АРВТ), а также использовать преэкспозиционную тактику назначения АРВТ в группах высокого риска [1]. Целью такого подхода является снижение «популяционной» вирусной нагрузки, а для её достижения требуется вовлечение всех групп населения, затронутых эпидемией, включая труднодоступные группы пациентов, например больных, активно употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) [2].

Поданным Федеральному научно-методическому центру по профилактике и борьбе со СПИДом, в течение ряда лет продолжает снижаться удельный вес пациентов, заразившихся ВИЧ-инфекцией при парентеральном употреблении ПАВ, вместе с тем, несмотря на это, выявляемость ВИЧ-инфекции при обследовании данной группы пациентов в десятки раз превышает показатели популяции в целом [3]. Злоупотребление алкоголем, так же как и парентеральное употребление наркотических веществ, ассоциировано с повышенным риском инфицирования ВИЧ [4]. Употребление ПАВ и алкоголя людьми, живущими с ВИЧ (ЛЖВ), является существенным барьером в получении специализированной медицинской помощи, АРВТ, а также неблагоприятно влияет на исходы заболевания [5, 6]. Алкогольная и наркотическая зависимости напрямую связаны с эффективностью АРВТ, способствуют снижению приверженности и повышению риска прерывания терапии [7, 8].

Негативное влияние зависимостей приобретает особую важность с учётом возможности проведения эффективной АРВТ у инъекционных потребителей ПАВ при условии сохранения ими приверженности лечению. Такие выводы были сделаны по материалам ставшего историческим десятилетнего проспективного исследования, опубликованного в 2008 г. E. Wood и соавт., в котором по

результатам наблюдения за потребителями инъекционных ПАВ, получавших АРВТ, продемонстрировано, что при условии приверженности лечению продолжительность жизни таких пациентов достоверно не отличалась от продолжительности жизни пациентов, получавших АРВТ и не употребляющих ПАВ [9].

Исследования последних лет установили, что частой причиной пропуска приёма препаратов и как результат – отсутствия супрессии ВИЧ на фоне АРВТ являются ложные представления пациентов, имеющих наркотическую или алкогольную зависимость, о вреде приёма антиретровирусных препаратов в период наркотической и алкогольной интоксикации [10]. Такие пациенты пропускают приём лекарств из-за страха побочных эффектов, связанных со взаимодействием антиретровирусных препаратов и психоактивных веществ [11]. Помимо трудностей, обусловленных зависимостью, которые возникают у ЛЖВ, употребляющих ПАВ, сами медицинские работники испытывают затруднения при работе с данной группой больных и гораздо реже назначают АРВТ пациентам, регулярно употребляющим инъекционные ПАВ [12]. Подобные исследования демонстрируют существование дополнительных механизмов снижения приверженности у пациентов с наркологической патологией и подчёркивают важность интервенций, направленных как на выявление и борьбу с зависимостью, так и на разработку новых подходов к формированию приверженности у пациентов, продолжающих употреблять ПАВ на фоне АРВТ.

Существенное значение для оценки влияния зависимости на течение и прогнозы заболевания оказывает тип употребляемого вещества, а также множество дополнительных факторов. В исследовании, опубликованном J.C. Elliott и соавт. в 2016 г. и включавшем 3305 больных ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, выявлено, что пациенты, употребляющие неинъекционные наркотики, и больные в возрасте до 30 лет, употребляющие

ПАВ внутривенно, чаще злоупотребляют алкоголем [13]. В связи с этим изучение типов наркотической зависимости и определение трендов динамики их распространения среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией представляют особую важность для медицинского персонала инфекционной и наркологической службы, а также для специалистов, участвующих в социальном сопровождении данной группы больных.

Цель исследования – изучение распространённости и влияния аддиктивной патологии на течение ВИЧ-инфекции и доступ к получению антиретровирусной терапии.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ медицинской документации больных ВИЧ-инфекцией, которые были осмотрены врачом-наркологом во время госпитализации в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». В исследуемую группу вошли пациенты трёх специализированных отделений для лечения больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированные в течение 3-х месяцев 2014 г. и 3-х месяцев 2016 г. (257 и 319 больных соответственно). Статистический анализ полученных данных проводили с использованием системы компьютерной математики R (версия 3.4.1). Количественные признаки представлены средним значением и величиной стандартного отклонения, для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни–Уилкоксона для несвязанных выборок (при уровне значимости 5%). Для анализа таблиц сопряжённости категориальных данных использовались тест хи-квадрат и точный критерий Фишера, а также метод отношения шансов для выявления взаимосвязи внутри категорий (при уровне значимости также 5%).

Результаты и обсуждение

Всего за исследуемый период в отделения, включённые в исследование, поступили 1164 больных с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. Консультативная помощь нарколога требовалась 576 пациентам, что составило 49,5% от общего числа госпитализированных больных. Тенденции последних лет демонстрируют уменьшение роли парентерального употребления ПАВ в распространении ВИЧ-инфекции, а также снижение распространённости алкоголизма в популяции в целом [3]. Так, согласно данным Роспотребнадзора, с 2009 г. на 37% снизилось число больных, взятых на диспансерное наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом алкоголизма [14]. Несмотря на наблюдаемые положительные тенденции, по результатам нашей работы каждый второй госпитализированный больной с ВИЧ-инфекцией нуждался в консультации нарколога.

Число ВИЧ-положительных больных, нуждающихся в консультации нарколога, возросло с 2014 по 2016 г. с 257 до 319 человек и составило 53% от общего числа госпитализированных больных (в 2014 г. – соответственно 45%). Количественные показатели консультативной работы врача-нарколога представлены в таблице.

Как среди мужчин, так и среди женщин в 2016 г. по сравнению с 2014 г. отмечалось увеличение абсолютного количества консультаций (163 и 222 консультации у мужчин и 45 и 65 консультаций у женщин, соответственно), при этом удельный вес пациентов мужского и женского пола существенно не изменился. Особенно заметно возросла потребность в наркологической помощи у пациентов мужского пола. Мужчины преобладали среди госпитализированных пациентов, включённых в наше исследование, и такая тенденция сохранялась как в 2014, так и в 2016 г. (79 и 78% соответственно). Небольшое уменьшение числа и доли консультируемых больных наблюдалось только в группе ВИЧ-положительных больных, страдающих туберкулёзом.

Отделение для больных туберкулёзом было единственным из включённых в исследование, где одновременно проходили лечение пациенты обоих полов, и среди данной группы больных также преобладали пациенты мужского пола (71%), что соответствовало общему тренду, выявленному в нашем исследовании. За время наблюдения средний возраст больных существенно не изменился ($36,5 \pm 5,9$ года), с максимальным размахом в пределах 20–60 лет. Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1.

Обращает на себя внимание, что в 2016 г. отмечается снижение доли групп пациентов в возрасте до 25 и до 30 лет, а также нарастание доли пациентов более старших возрастных групп, что может свидетельствовать о большей эффективности мероприятий первичной профилактики среди пациентов молодого возраста. Наши данные соответствуют результатам аналитического обзора, посвящённого состоянию эпидемии ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе Российской Федера-

Динамика числа консультаций нарколога и доля консультируемых больных среди всех ВИЧ-положительных пациентов, госпитализированных в специализированные отделения с сентября по декабрь 2014 и 2016 гг.

| Пациенты | Консультации, абс. (%) | |
|--------------------------------------|------------------------|----------|
| | 2014 г. | 2016 г. |
| Мужчины | 163 (79) | 222 (78) |
| Женщины | 45 (21) | 65 (22) |
| Больные ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом | 49 (44) | 32 (39) |
| Всего... | 257 (45) | 319 (53) |

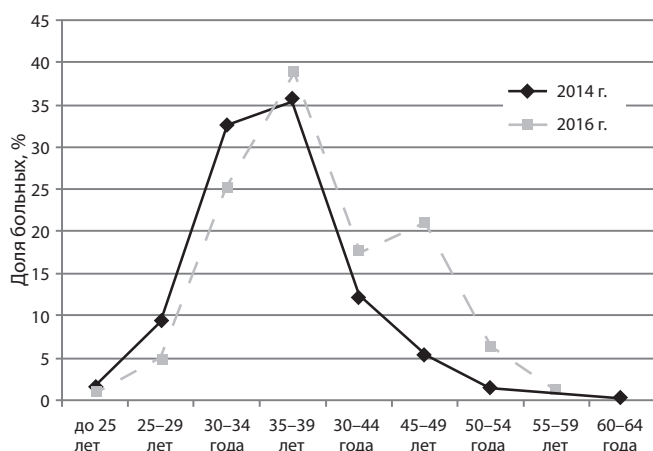


Рис. 1. Распределение ВИЧ-позитивных больных, консультированных наркологом, по возрасту в 2014 и 2016 гг.

ции в 2016 г. Согласно этому отчёту, соотношение мужчин и женщин, живущих с ВИЧ на территории Санкт-Петербурга, составило 1,4:1 в 2014 г. и 1,5:1 в 2016 г., а наиболее уязвимыми группами населения являлись лица в возрасте 30–34 и 35–39 лет, на долю которых приходилось 22,5 и 22,8% от общего числа ЛЖВ соответственно [15].

По итогам 2016 г. в Северо-Западном федеральном округе РФ только 32% ЛЖВ были официально трудоустроены [15]. Принимая во внимание наличие наркологической патологии у пациентов, включённых в наше исследование, мы получили более низкие показатели официального трудоустройства, которые составили 19% у мужчин и 15% у женщин. Этот показатель практически не отличался и у больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулёза (16% больных). При этом из общего числа официально трудоустроенных участников исследования лица мужского пола составили 76% больных. Наличие официального места работы не снижало вероятность прерывания приёма АРВТ и самовольного ухода из отделения по сравнению с неработающими пациентами.

Употребление ПАВ и злоупотребление алкоголем являются факторами, усугубляющими течение ВИЧ-инфекции, и оказывают негативное влияние на показатели смертности и лабораторные маркеры прогрессирования заболевания: уровень CD4⁺-лимфоцитов и показатель вирусной нагрузки ВИЧ [6, 16]. Практически все больные с ВИЧ-инфекцией поступали в стационар на стадии вторичных проявлений болезни, причём у большинства больных выявлены СПИД-индикаторные заболевания. Распределение общей группы пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. № 166 представлено следующим образом: 2В стадия – 1 больной, 3 стадия – 5 больных, 4А стадия – 178 (37%) больных, 4Б стадия – 142

(21%) больных, 4В стадия – 248 (41%) больных, 5 стадия – 2 больных.

Пациенты, включённые в наше исследование, чаще всего страдали от психических и поведенческих расстройств вследствие употребления опиатов (наиболее распространёнными среди ПАВ данной группы были героин и метадон) и алкоголя. Результаты распределения больных по наркологическим нозологиям в 2014 и 2016 гг. представлены на рис. 2. В 2014 г. по сравнению с 2016 г. больший удельный вес имели пациенты с различными типами опиоидной зависимости (48 и 45% соответственно) и больные с алкогольной зависимостью (31 и 26% соответственно). В 2016 г. по сравнению с 2014 г. отмечался рост как абсолютного, так и относительного числа пациентов, имеющих сочетанную патологию в виде зависимости от опиатов и алкоголя – 84 (26%) и 44 (17%) больных соответственно. Из числа больных, имеющих сочетанную патологию, отмечали совместное употребление наркотических веществ из группы опиатов и алкоголя непосредственно перед госпитализацией 26% больных в 2014 и 43% больных в 2016 году.

Среди пациентов, употреблявших опиоиды, доля больных, поступивших с явлениями интоксикации, составила 9%, с синдром отмены – 25%, на стадии ремиссии – 66%. Больные, поступившие с диагнозом зависимости от алкоголя, только в 30% случаев находились в стадии ремиссии, в то время как в 11% случаев такие пациенты были госпитализированы с явлениями алкогольного опьянения, а в 59% – с признаками абстинентного синдрома (рис. 3). Из 9 больных, употреблявших амфетамины, 5 находились в стадии ремиссии. Приведённые данные свидетельствуют о том, что пациенты, злоупотребляющие алкоголем, чаще поступают в стационар с проявлениями алкогольной зависимости.

Поданным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, охват больных АРВТ в 2016 г. в Российской Федерации составил 32,8% от общего числа зарегистрированных.

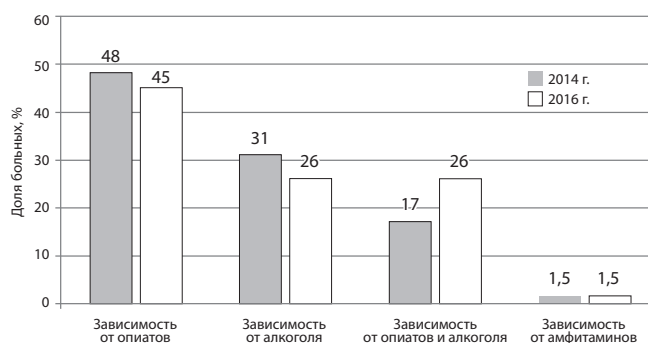


Рис. 2. Распределение больных, осмотренных наркологом в 2014 и 2016 гг., в зависимости от типа употребляемых психоактивных веществ.

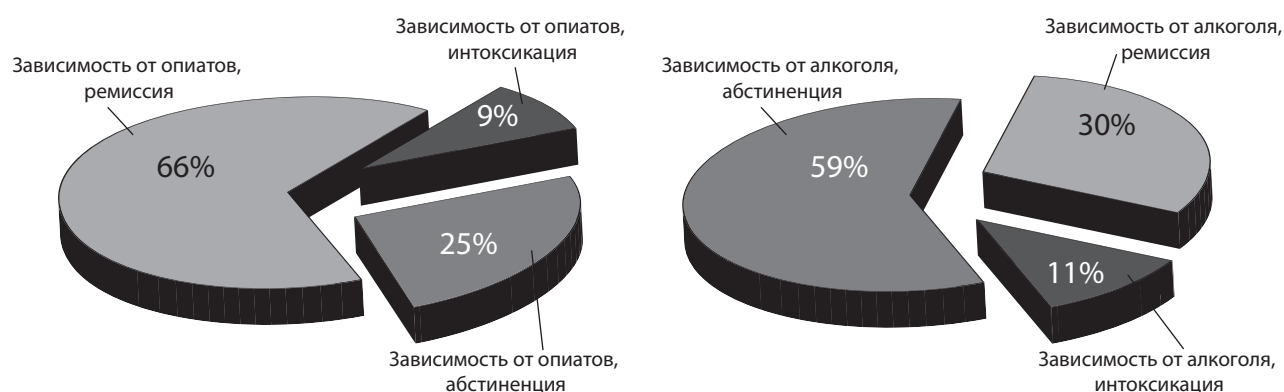


Рис. 3. Распределение обследованных больных по стадиям опиатной (а) и алкогольной (б) зависимости.

стрированных лиц с диагнозом ВИЧ-инфекции [3]. В нашем исследовании в 2016 г. по сравнению с 2014 г. увеличилась доля пациентов, имевших опыт приёма АРВТ до госпитализации в стационар. Так, если в 2014 г. таких пациентов было 24% (62 человека), то в 2016 г. их число возросло до 36% (118 человек). Наркологическая патология у пациентов, получавших АРВТ до поступления в стационар, представлена на рис. 4.

По данным нашей работы, из общего числа больных, имевших опыт приёма АРВТ, на момент госпитализации продолжали приём ранее назначенной АРВТ 37 (59%) пациентов в 2014 г. и 59 (50%) пациентов в 2016 г. Причинами госпитализации больных с ВИЧ-инфекцией на фоне приёма АРВТ могут быть исходно тяжёлое состояние пациентов с наркологической коморбидностью, иммунологическая неудача, а также патологии и состояния, не связанные с ВИЧ-инфекцией [17, 18]. Тем не менее у большинства пациентов с наркологической патологией одним из важнейших факторов, способствующих госпитализации на фоне приёма АРВТ, являлась плохая приверженность терапии. Согласно исследованию, проведённому ранее среди наркопотребителей с ВИЧ-инфекцией, проживающих в Санкт-Петербурге и получающих АРВТ, употребление героина увели-

чивает шансы на пропуск приёма препаратов АРВТ [19]. В то же время в нашем исследовании в 2014 и в 2016 гг. не было выявлено зависимости между прерыванием приёма АРВТ и употреблением ПАВ или алкоголя на момент госпитализации ($p = 0,3$ и $0,6$ соответственно). Среди больных, продолжавших приём АРВТ, назначенной до госпитализации, 35% страдали зависимостью от алкоголя и 64% – зависимостью от опиатов, при этом 33% поступали в стационар в состоянии интоксикации или абстиненции, а 67% – в стадии ремиссии.

В стационаре АРВТ была назначена 212 пациентам, что составило 36,8% от общего числа больных, включённых в исследование. Из числа больных, которым была назначена АРВТ, 5 (2,3%) больных скончались, 22 человека выписаны за самовольный уход из отделения. Среди начавших лечение АРВТ 63% составили мужчины и 37% – женщины, что связано с преобладанием пациентов мужского пола в исследуемой группе, однако доля мужчин и женщин, начавших АРВТ, от общего числа пациентов мужского и женского пола, закончивших стационарное лечение, составила 32 и 66% соответственно. Отношение шансов на получение АРВТ при выписке для пациентов женского пола, завершивших полный курс стационарного лечения, по сравнению с мужчинами составило 3,59 (95% ДИ 2,18–6,03).

В нашем исследовании АРВТ была назначена впервые только 88 больным, 96 пациентов продолжили приём терапии, назначенной им до настоящей госпитализации, а еще 28 больных возобновили приём АРВТ, прерванный до настоящей госпитализации. Таким образом, среди пациентов с различной наркологической патологией, которым потребовалась госпитализация в специализированный инфекционный стационар, за исключением умерших больных и больных, выписанных за нарушения режима, доля больных, которым впервые была назначена АРВТ, составила 30%. Среди пациентов, начавших приём АРВТ впервые, 58% больных поступали в стационар в состоянии ремиссии по нар-

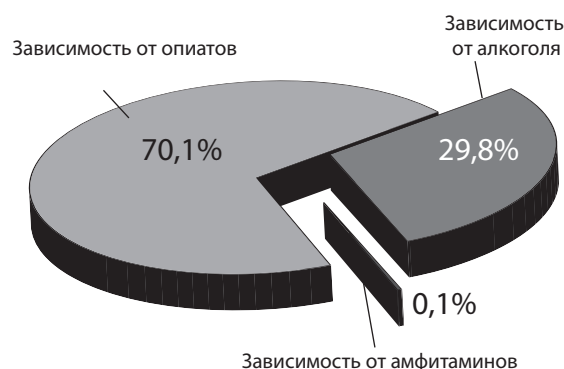


Рис. 4. Удельный вес различной аддиктивной патологии среди пациентов, имевших опыт приема АРВТ.

кологическому диагнозу. Более того, при анализе практики назначения АРВТ обнаружено, что среди больных с алкогольной зависимостью терапию чаще назначали больным, поступающим в стационар в состоянии ремиссии ($p = 0,0007$), а отношение шансов на получение АРВТ при выписке в случае поступления в стационар в состоянии ремиссии по алкогольной зависимости составило 4,08 (95% ДИ 1,75–9,47). Прочих видов статистически значимых взаимосвязей между назначением АРВТ и наркологической патологией выявлено не было.

Летальные исходы зарегистрированы у 14 (5,4%) больных в 2014 г. и 26 (8,1%) больных в 2016 г. Чаще летальные исходы регистрировали среди пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции ($p = 0,0045$). Обращают на себя внимание достоверно более высокие показатели летальности среди пациентов, страдавших зависимостью от опиатов и поступавших в стационар с явлениями интоксикации или абстиненции ($p = 0,046$). Не завершили стационарное лечение и были выписаны из больницы из-за самовольного ухода из отделения 113 (19,6%) пациентов. Самовольные уходы чаще регистрировали у пациентов мужского пола ($p = 0,03$), причём достоверно чаще покидали стационар потребители опиатов, поступавшие в отделение в состоянии интоксикации или абстиненции, по сравнению с больными, поступавшими в состоянии ремиссии ($p = 0,006$). Среди больных с зависимостью от алкоголя такой связи выявлено не было. Среди самовольно ушедших пациентов 27 (23,8%) больных имели опыт приёма АРВТ в анамнезе, а 11 (9,7%) больным АРВТ была назначена в стационаре. Пациенты, имевшие опыт применения АРВТ ранее, самовольно уходили из стационара так же часто, как и пациенты, никогда не получавшие АРВТ ($p = 0,0772$). При этом отмечено, что назначение АРВТ в ходе текущей госпитализации было связано с более низкой частотой самовольных уходов ($p < 0,01$). Вероятно, полученные данные о положительном влиянии АРВТ на приверженность стационарному лечению могут свидетельствовать об эффективности разработанной в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» модели комплексного сопровождения ВИЧ-позитивных больных в процессе их стационарного лечения, применение которой следует расширить и на постгоспитальный этап ведения больных ВИЧ-инфекцией, принимающих АРВТ [20].

Заключение

По результатам исследования, пациенты с наркологической патологией, поступившие на стационарное лечение в специализированный инфекционный стационар в 2014 и 2016 гг., имели социально-демографические характеристики, схожие с таковыми в общей популяции ЛЖВ в

Российской Федерации. Даже при таком коротком промежутке времени заметна тенденция к смещению эпидемии в более старшие возрастные группы и расширению охвата ЛЖВ АРВТ. Несмотря на позитивные сдвиги, связанные со снижением распространённости некоторых видов наркологической патологии, наблюдаемые в Российской Федерации в последние годы абсолютные показатели частоты выявления наркологической патологии среди госпитализированных больных выросли. Произошло это в основном за счёт группы пациентов, одновременно употребляющих ПАВ из группы опиоидов и злоупотребляющих алкоголем.

При сравнении возможности доступа к АРВТ в популяции в целом и в группе больных, имеющих различную наркологическую патологию, выявлены приблизительно равные доли больных, имевших доступ к лечению (32% в общей популяции и 36% в нашем исследовании). В пользу предоставления равных возможностей получения терапии в нашем исследовании говорит отсутствие статистически значимых связей между наличием диагноза опиатной наркомании, проявлений активного потребления ПАВ при поступлении и шансов получить АРВТ при выписке из стационара. В то же время мужской пол, а также употребление алкоголя перед госпитализацией существенно снижали шансы на назначение АРВТ. В целом, только каждый третий ранее не получавший АРВТ пациент, полностью прошедший курс лечения в инфекционном стационаре, начинал приём АРВТ при выписке. Возможно, в некоторых случаях, связанных с юридическими или административными преградами, такое лечение предусматривалось в будущем, однако, учитывая малую вовлечённость пациентов с наркологической патологией в получение услуг медицинской сферы, такой низкий процент назначения АРВТ можно считать упущенной возможностью повысить охват АРВТ в группе пациентов с наркологической коморбидностью, для которых характерны высокий риск передачи и прогрессирования инфекции.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-56-30026.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV 2015*. ISBN 978-92-4-150956-5. © World Health Organization 2015. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22247en/s22247en.pdf> (дата обращения: 02.10.2017).
2. Justin T. Okano, Jan Gerstoft, Niels Obel, Sally Blower. Comment: HIV elimination and population viral load. *The Lancet HIV*. 2016 Nov; 3(11): 507–9.
3. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Деметьева Л.А., Липина Е.С.

- Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2016 г. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ, Материалы международной научно-практической конференции. Санкт-Петербург; 2017: 3-9
- Petry N.M. Alcohol use in HIV patients: What we don't know may hurt us. *International Journal of STD and AIDS*. 1999; 10(9); 561-70.
 - Westergaard R.P., Hess T., Astemborski J., Mehta S.H., Kirk G.D. Longitudinal changes in engagement in care and viral suppression for HIV-infected injection drug users. *AIDS*. 2013 Oct 23; 27(16); 2559-66.
 - Nadia S. Fairbairn, Alexander Y. Walley, Debbie M. Cheng, Emily Quinn, Carly Bridden, Christine Chaisson, Elena Blokhina, Dmitry Lioznov, Evgeny Krupitsky, Anita Raj, Jeffrey H. Samet Mortality in HIV-Infected Alcohol and Drug Users in St. Petersburg, Russia. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0166539.
 - Kalichman S.C., Grebler T., Amaral C.M., McNerney M., White D., Kalichman M.O. et al. Viral suppression and antiretroviral medication adherence among alcohol using HIV-positive adults. *Int J Behav Med*. 2014; 21(5); 811-20.
 - Marshall B.D.L., Tate J.P., McGinnis K.A., Bryant K.J., Cook R.L., Edelman E.J. et al. Long-term alcohol use patterns and HIV disease severity. *AIDS*. 2017 Jun 1; 31(9); 1313-21.
 - Wood E., Kerr T., Tyndall M.W., Montaner J.S. A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users. *AIDS*. 2008 Jul 11; 22(11); 1247-56.
 - Kalichman S.C., Kalichman M.O., Cherry C., Hoyt G., Washington C., Grebler T. et al. Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: prospective study of interactive toxicity beliefs. *J Gen Intern Med*. 2013 Mar; 28(3); 399-405.
 - Kalichman S.C., Grebler T., Amaral C.M., McNerney M., White D., Kalichman M.O. et al. Intentional Medication Nonadherence Because of Interactive Toxicity Beliefs Among HIV-Positive Active Drug Users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; Dec 15; 70(5); 503-9.
 - Westergaard R.P. et al. Provider and clinic-level correlates of deferring antiretroviral therapy for people who inject drugs: a survey of North American HIV providers. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15; 10.
 - Jennifer C. Elliott, Deborah S. Hasin, Malka Stohl, Don C. Des Jarlais. HIV, Hepatitis C, and Abstinence from Alcohol Among Injection and Non-injection Drug Users. *AIDS Behav*. 2016 Mar; 20(3); 548-54.
 - Информационное письмо Роспотребнадзора «О надзоре за алкогольной продукцией» от 24.01.17 http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=7720 (дата обращения: 22.10.2017).
 - Аналитический обзор «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном Федеральном Округе Российской Федерации в 2016 году». под ред. Н.А. Белякова. Санкт-Петербург; 2017; С. 39-40.
 - Baum M.K., Rafie C., Lai S., Sales S., Page J.B., Campa A. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 May; 26(5); 511-8.
 - Crum-Cianflone N.F., Grandits G., Echols S., Ganesan A., Landrum M., Weintrob A. et al. Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 counts and HAART use? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jul; 54(3); 248-57
 - Lara E. Coelho, Sayonara R. Ribeiro, Valdileia G. Veloso, Beatriz Grinsztejn, Paula M. Luz Hospitalization rates, length of stay and in-hospital mortality in a cohort of HIV infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Volume 21, Issue 2, March–April 2017; 190-5.
 - Yuri A. Amirkhanian, Jeffrey A. Kelly, Anna V. Kuznetsova, Wayne J. DiFranceisco, Vladimir B. Musatov, Dmitry G. Pirogov People with HIV in HAART-era Russia: Transmission Risk Behavior Prevalence, Antiretroviral Medication-Taking, and Psychosocial Distress. *AIDS Behav*. 2011 May; 15(4); 767-77.
 - Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Жукова С.В., Карнаухов Е.В., Цеханович А.А., Пискарев И.Г. Программа комплексного обеспечения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, заразившихся из-за применения инъекционных наркотиков// «Инфекционные болезни – 2006», Альманах под общей редакцией Яковлева А.А., Рахмановой А.Г. СПб, 2007; с. 136 – 9.

REFERENCES

- Guideline on when to start an antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV 2015. ISBN 978-92-4-150956-5. © World Health Organization; 2015. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22247en/s22247en.pdf> (Accessed: 02.10.2017).
- Justin T. Okano, Jan Gerstoft, Niels Obel, Sally Blower. Comment: HIV elimination and population viral load. *The Lancet HIV*. 2016 Nov; 3(11); 507-9.
- Ladnaya N.N., Pokrovskiy V.V., Dement'eva L.A., Lipina E.S. Development of HIV-infection epidemic in Russian Federation in 2016. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy VICH-infektsii. Zhenshchiny i VICH"*. Sankt-Peterburg, 2017; 3-9. (in Russian)
- Alcohol use in HIV patients: What we don't know may hurt us. Petry N.M. *International Journal of STD and AIDS*. 1999; 10(9); 561-70.
- Westergaard R.P., Hess T., Astemborski J., Mehta S.H., Kirk G.D. Longitudinal changes in engagement in care and viral suppression for HIV-infected injection drug users. *AIDS*. 2013 Oct 23; 27(16); 2559-66.
- Nadia S. Fairbairn, Alexander Y. Walley, Debbie M. Cheng, Emily Quinn, Carly Bridden, Christine Chaisson, Elena Blokhina, Dmitry Lioznov, Evgeny Krupitsky, Anita Raj, Jeffrey H. Samet Mortality in HIV-Infected Alcohol and Drug Users in St. Petersburg, Russia. *PLoS One*. 2016; 11(11): e0166539
- Kalichman S.C., Grebler T., Amaral C.M., McNerney M., White D., Kalichman M.O. et al. Viral suppression and antiretroviral medication adherence among alcohol using HIV-positive adults. *Int J Behav Med*. 2014; 21(5); 811-20.
- Marshall B.D.L., Tate J.P., McGinnis K.A., Bryant K.J., Cook R.L., Edelman E.J. et al. Long-term alcohol use patterns and HIV disease severity. *AIDS*. 2017 Jun 1; 31(9); 1313-21.
- Wood E., Kerr T., Tyndall M.W., Montaner J.S. A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users. *AIDS*. 2008 Jul 11; 22(11); 1247-56.
- Kalichman S.C., Kalichman M.O., Cherry C., Hoyt G., Washington C., Grebler T. et al. Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: prospective study of interactive toxicity beliefs. *J Gen Intern Med*. 2013 Mar; 28(3); 399-405.
- Kalichman S.C., Grebler T., Amaral C.M., McNerney M., White D., Kalichman M.O. et al. Intentional Medication Nonadherence Because of Interactive Toxicity Beliefs Among HIV-Positive Active Drug Users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Dec 15; 70(5); 503-9.
- Westergaard R.P. et al. Provider and clinic-level correlates of deferring antiretroviral therapy for people who inject drugs: a survey of North American HIV providers. *J Int AIDS Soc*. 2012. 15; 10.
- Jennifer C. Elliott, Deborah S. Hasin, Malka Stohl, Don C. Des Jarlais. HIV, Hepatitis C, and Abstinence from Alcohol Among Injection and Non-injection Drug Users. *AIDS Behav*. 2016 Mar; 20(3); 548-54.
- Letter of Federal Service for Protection of Consumer Rights and Human Well-Being from 24.01.2017 «О надзоре за алкогольной продукцией» http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=7720 (Accessed: 22.10.17) (in Russian)

15. Analytical review of "HIV infection and comorbid conditions in the North-West Federal District of the Russian Federation in 2016". ed. Belyakova. [Analyticheskiy obzor «VICH-infektsiya ikomorbidnye sostoyaniya v Severo-Zapadnom Federal'nom Okruge Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu»]. akademika RAN, professora N.A. Belyakova, Sankt-Peterburg, 2017. p. 39-40. (in Russian)
16. Baum M.K., Rafie C., Lai S., Sales S., Page J.B., Campa A. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 May; 26(5): 511-8.
17. Crum-Cianflone N.F., Grandits G., Echols S., Ganesan A., Landrum M., Weintrob A. et al. Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 counts and HAART use? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jul;54(3):248-257
18. Lara E. Coelho, Sayonara R. Ribeiro, Valdilea G. Veloso, Beatriz Grinsztejn, Paula M. Luz Hospitalization rates, length of stay and in-hospital mortality in a cohort of HIV infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Vol. 21, Issue 2, March–April 2017; 190-5..
19. Yuri A. Amirkhanian, Jeffrey A. Kelly, Anna V. Kuznetsova, Wayne J. DiFranceisco, Vladimir B. Musatov, Dmitry G. Pirogov People with HIV in HAART-era Russia: Transmission Risk Behavior Prevalence, Antiretroviral Medication-Taking, and Psychosocial Distress. *AIDS Behav*. 2011 May; 15(4): 767–77.
20. Yakovlev A.A., Musatov V.B., Zhukova S.V., Karnaukhov E.V., Tsekhanovich A.A., Piskarev I.G. *Complex program of supplies of HIV-positive patients infected through injection drug use*

with antiretroviral therapy. «Infectious diseases – 2006». Almanac under General ed. by A.A. Yakovlev, A.G. Rakhmanova. *Programma kompleksnogo obespecheniya antiretrovirusnoy terapii VICH-infitsirovannykh patsientov, zarazivshikhsya iz-za primeneniya in'ektsionnykh narkotikov*. «Infezioniy bolezni – 2006». Al'manakh pod obshchey redaktsiyey Yakovleva A.A., Rakhmanovoy A.G. Saint Petersburg; 2007; p. 136 – 9.

Поступила 22.12.2018

Принята в печать 05.02.2018

Сведения об авторах:

Яковлев Алексей Авенирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного университета Минздрава России, E-mail: aay28@yandex.ru; **Мусатов Владимир Борисович**, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного университета Минздрава России, E-mail: doctormusatov@gmail.com; **Стреляная Е.В.**, врач-нарколог СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; **Городничева Л.Р.**, врач-инфекционист СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», E-mail: gleb306@yandex.ru; **Микитенко Е.В.**, клинический ординатор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, E-mail: mikitenko.el@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.2:616.914-084

Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Елизарова Т.В., Чеботарёва Г.И.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В РЕГИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК НА ПРИМЕРЕ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ *

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, Россия, ул. Большая Казачья, д. 112

В статье представлено фармакоэкономическое обоснование включения вакцинации против ветряной оспы в региональный календарь профилактических прививок на примере Пензенской области. Ветряная оспа (ВО) остаётся одним из самых распространённых инфекционных заболеваний как в исследуемом регионе, так и в Российской Федерации в целом. В условиях ограниченного количества средств из бюджета, выделяемых на программы вакцинопрофилактики, возникает необходимость оценки их экономической эффективности. Для проведения экономической оценки разработан алгоритм вычислений на основании методических указаний «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики. МУ 3.3.1878-04» от 04.03.2004, который заложен в программную оболочку на базе MS Excel для того, чтобы получить результат при изменении исходных региональных данных. В результате проведённых расчётов выявлено, что вакцинация против ВО в Пензенской области является рентабельным вложением. Самоокупаемость двукратной вакцинации когорты детей 1 года жизни против ВО, проведённой в 2016 г., наступит в течение 2018 г., а в дальнейшем экономия (предотвращённый ущерб) будет неуклонно возрастать. К концу 2029 г. «чистая экономическая выгода» составит порядка 246,5 млн руб., а предотвращённый ущерб превысит затраты на вакцинацию детей в 6 раз.

Ключевые слова: ветряная оспа; вакцинация; фармакоэкономическое обоснование.

Для цитирования: Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Елизарова Т.В., Чеботарёва Г.И. Фармакоэкономическое обоснование включения вакцинации против ветряной оспы в региональный календарь профилактических прививок на примере Пензенской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (6): 288-294. DOI: 10.17816/EID40987.

Для корреспонденции: Бучкова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии ИПКВК и ДПО ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: buchкова.t@mail.ru

* Работа выполнена по просьбе сотрудников Роспотребнадзора по Пензенской области в связи с возможностью введения вакцинации против ветряной оспы в Региональный календарь. В Пензенской области планировались закупки вакцинного препарата Варилрикс и поэтому расчет делался для них по этому препарату.

15. Analytical review of "HIV infection and comorbid conditions in the North-West Federal District of the Russian Federation in 2016". ed. Belyakova. [Analyticheskiy obzor «VICH-infektsiya ikomorbidnye sostoyaniya v Severo-Zapadnom Federal'nom Okruge Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu»]. akademika RAN, professora N.A. Belyakova, Sankt-Peterburg, 2017. p. 39-40. (in Russian)
16. Baum M.K., Rafie C., Lai S., Sales S., Page J.B., Campa A. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010 May; 26(5): 511-8.
17. Crum-Cianflone N.F., Grandits G., Echols S., Ganesan A., Landrum M., Weintrob A. et al. Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 counts and HAART use? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jul;54(3):248-257
18. Lara E. Coelho, Sayonara R. Ribeiro, Valdilea G. Veloso, Beatriz Grinsztejn, Paula M. Luz Hospitalization rates, length of stay and in-hospital mortality in a cohort of HIV infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Vol. 21, Issue 2, March–April 2017; 190-5..
19. Yuri A. Amirkhanian, Jeffrey A. Kelly, Anna V. Kuznetsova, Wayne J. DiFranceisco, Vladimir B. Musatov, Dmitry G. Pirogov People with HIV in HAART-era Russia: Transmission Risk Behavior Prevalence, Antiretroviral Medication-Taking, and Psychosocial Distress. *AIDS Behav*. 2011 May; 15(4): 767–77.
20. Yakovlev A.A., Musatov V.B., Zhukova S.V., Karnaukhov E.V., Tsekhanovich A.A., Piskarev I.G. *Complex program of supplies of HIV-positive patients infected through injection drug use*

with antiretroviral therapy. «Infectious diseases – 2006». Almanac under General ed. by A.A. Yakovlev, A.G. Rakhmanova. *Programma kompleksnogo obespecheniya antiretrovirusnoy terapii VICH-infitsirovannykh patsientov, zarazivshikhsya iz-za primeneniya in'ektsionnykh narkotikov*. «Infezioniy bolezni – 2006». Al'manakh pod obshchey redaktsiyey Yakovleva A.A., Rakhmanovoy A.G. Saint Petersburg; 2007; p. 136 – 9.

Поступила 22.12.2018

Принята в печать 05.02.2018

Сведения об авторах:

Яковлев Алексей Авенирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного университета Минздрава России, E-mail: aay28@yandex.ru; **Мусатов Владимир Борисович**, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного университета Минздрава России, E-mail: doctormusatov@gmail.com; **Стреляная Е.В.**, врач-нарколог СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; **Городничева Л.Р.**, врач-инфекционист СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», E-mail: gleb306@yandex.ru; **Микитенко Е.В.**, клинический ординатор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, E-mail: mikitenko.el@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 614.2:616.914-084

Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Елизарова Т.В., Чеботарёва Г.И.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ В РЕГИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК НА ПРИМЕРЕ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ *

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, Россия, ул. Большая Казачья, д. 112

В статье представлено фармакоэкономическое обоснование включения вакцинации против ветряной оспы в региональный календарь профилактических прививок на примере Пензенской области. Ветряная оспа (ВО) остаётся одним из самых распространённых инфекционных заболеваний как в исследуемом регионе, так и в Российской Федерации в целом. В условиях ограниченного количества средств из бюджета, выделяемых на программы вакцинопрофилактики, возникает необходимость оценки их экономической эффективности. Для проведения экономической оценки разработан алгоритм вычислений на основании методических указаний «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики. МУ 3.3.1878-04» от 04.03.2004, который заложен в программную оболочку на базе MS Excel для того, чтобы получить результат при изменении исходных региональных данных. В результате проведённых расчётов выявлено, что вакцинация против ВО в Пензенской области является рентабельным вложением. Самоокупаемость двукратной вакцинации когорты детей 1 года жизни против ВО, проведённой в 2016 г., наступит в течение 2018 г., а в дальнейшем экономия (предотвращённый ущерб) будет неуклонно возрастать. К концу 2029 г. «чистая экономическая выгода» составит порядка 246,5 млн руб., а предотвращённый ущерб превысит затраты на вакцинацию детей в 6 раз.

Ключевые слова: ветряная оспа; вакцинация; фармакоэкономическое обоснование.

Для цитирования: Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Елизарова Т.В., Чеботарёва Г.И. Фармакоэкономическое обоснование включения вакцинации против ветряной оспы в региональный календарь профилактических прививок на примере Пензенской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (6): 288-294. DOI: 10.17816/EID40991.

Для корреспонденции: Бучкова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии ИПКВК и ДПО ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: buchкова.t@mail.ru

* Работа выполнена по просьбе сотрудников Роспотребнадзора по Пензенской области в связи с возможностью введения вакцинации против ветряной оспы в Региональный календарь. В Пензенской области планировались закупки вакцинного препарата Варилрикс и поэтому расчет делался для них по этому препарату.

Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Elizarova T.V., Chebotareva G.I.

PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION FOR THE INCLUSION OF VACCINATION AGAINST VARICELLA IN THE REGIONAL CALENDAR OF PREVENTIVE VACCINATIONS ON THE EXAMPLE OF THE PENZA REGION

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 137, Bolshaya Sadovaya Str., Saratov, , 410000, Saratov, Russian Federation

The article presents the pharmacoeconomic rationale for the inclusion of vaccination against varicella in the regional calendar of preventive vaccinations on the example of the Penza region.

Varicella remains one of the most common infectious diseases in the studied region and in the Russian Federation as a whole. With the limited amount of budget funds allocated for the program of vaccination, it is necessary to assess their economic efficiency. For the economic evaluation, there was developed the algorithm of calculations contained in the software based on MS Excel in order to get the result when you change the source of regional data.

As a result of calculations, the vaccination in the Penza region was revealed to be a profitable investment. The sustainability of the two-time vaccination of a cohort of children aged 1 year against the Varicella held in 2016, will come in for 2018, and further savings (prevented damage) will increase steadily. By the end of 2029, "net economic benefit" will be about 246.5 million rubles, the damage prevented would exceed the cost of the vaccination of a cohort of 6 times.

Key words: varicella; vaccination; pharmacoeconomic rationale.

For citation: Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Elizarova T.V., Chebotareva G.I. Pharmacoeconomic justification for the inclusion of vaccination against varicella in the regional calendar of preventive vaccinations on the example of the Penza region. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2017; 22(6): 288-294. (In Russian). DOI: 10.17816/EID40991

For correspondence: *Tatiana N. Buchkova*, MD, PhD, Associate Professor of the department of Pediatrics training and retraining specialists of V.I. Razumovsky V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 137, Bolshaya Sadovaya Str., Saratov, 410000, Russian Federation. E-mail: buchkova.t@mail.ru

Information about authors:

Zryachkin N.I., <http://orcid.org/0000-0003-1953-0389>

Buchkova T.N., <http://orcid.org/0000-0002-5196-9562>

Chebotareva G.I., <http://orcid.org/0000-0002-5783-5354>

Elizarova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-5014-8914>

Acknowledgments. The study has no sponsorship.

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

Received 17.12.2017

Accepted 05.02.2018

Введение

По данным ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора по Пензенской области, заболеваемость ветряной оспой (ВО) в Пензенской области в 2010 г. составила 438,9 (6027 случаев) на 100 тыс. населения, в 2011 г. – 368,6 (5101 случай), в 2012 г. – 458,0 (6304 случая), в 2013 г. – 537,8 (7361 случай), в 2014 г. – 481,1 (6587 случаев), в 2015 г. – 548,9 (7439 случаев), в 2016 г. – 372,6 (5050 случаев).

ВО остаётся одним из самых распространённых инфекционных заболеваний как в исследуемом регионе, так и в Российской Федерации в целом. Она встречается во всех возрастных группах, однако наибольший вклад вносят дети возрастной когорты 3–6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения (ДДУ), а также школьники 7–14 лет.

В большинстве случаев ВО протекает без серьёзных осложнений, с благоприятным прогнозом, частота осложнений составляет, по данным различных авторов, 0,3–0,5% [1]. У подростков в возрасте старше 15 лет и взрослых более часто фиксируют осложнения и их чаще госпитализируют в стационары [2, 3]. Наиболее частым и серьёзным осложнением ВО у взрослых является пневмония, частота которой составляет до 14% от общего числа инфицированных [2]. Синдром

врождённой ВО развивается при инфицировании между 13-й и 20-й неделями беременности, регистрируют тяжёлые повреждения плода [4–6], в том числе с поражением центральной нервной системы, печени, зрения и других органов, а также смерть плода; имеется риск ранней реактивации вируса (опоясывающий лишай) [5, 7]. Неонатальная ВО поражает новорождённых при инфицировании матери на поздних сроках беременности (за 14 дней до родов). Летальность при этом может составлять до 30% [5]. Эта ситуация опасна также и для роженицы – выше риск осложнений, в частности пневмонии и летального исхода.

В настоящее время ВО относится к заболеваниям, управляемым средствами специфической профилактики. В России зарегистрирована живая ослабленная вакцина для профилактики ВО – Варилрикс («ГлаксоСмитКляйн», Бельгия), на основе штамма Ока вируса *Varicella zoster*. Варилрикс разрешён к применению у детей с 12 мес жизни и показан как для плановой, так и для экстренной профилактики ветряной оспы [8]. По консолидированному мнению экспертов в области вакцинопрофилактики, «в стратегической перспективе именно универсальная вакцинация сможет дать экономические выгоды не только по конкретному пациенту из группы риска, но и по

пуляции в целом» [9]. В условиях ограниченно количества средств из бюджета, выделяемых на программы вакцинопрофилактики, возникает необходимость оценки их экономической эффективности (а именно соотношения затрат на проведение программы вакцинопрофилактики со временем до выхода на самоокупаемость и размером предотвращённого экономического ущерба) [9].

Экономический ущерб от заболеваемости ВО в России в 2006–2007 гг. по экспертным оценкам составил 4,5–6 млрд руб., а в 2015 г. – 11,2 млрд руб. ВО в течение последнего десятилетия занимает 2–3-е место по величине экономического ущерба среди инфекционных заболеваний с высоким уровнем заболеваемости [10].

Цель исследования – фармакоэкономическое обоснование включения вакцинации против ВО в региональный календарь профилактических прививок на примере Пензенской области.

Задачи исследования – показать, что вакцинация против ВО в Пензенской области является рентабельным вложением.

Материалы и методы

Для проведения экономической оценки разработан алгоритм вычислений на основании методических указаний «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики. МУ 3.3.1878-04» от 04.03.2004 [11], который заложен в программную оболочку на базе MS Excel для того, чтобы получать результат при изменении исходных региональных данных.

Алгоритм состоял из 5 основных (базисных) этапов:

Расчёт стоимости программы вакцинации.

Оценка стоимости случая ВО (ущерб на один случай ВО) в различных возрастных группах.

Определение количества предотвращённых случаев ВО в соответствии с выбранным охватом программы вакцинации.

Анализ предотвращённого ущерба при выбранном охвате программы вакцинации.

Расчёт разницы и соотношения затрат на вакцинацию и предотвращённого ущерба.

Результаты исследования

Расчёт стоимости программы вакцинации состоял из двух основных действий:

1) определение числа человек, на которых следует направлять программу вакцинации (восприимчивых к вирусу ветряной оспы; не переболевших ветряной оспой), по формуле (1):

$$N_a = N_{a-1} - n_a, \quad (1)$$

где N_a – число восприимчивых (не переболевших) человек в возрасте a ; N_{a-1} – число восприимчивых человек в возрасте $a - 1$; n_a – количество случаев ВО в возрасте a .

Число восприимчивых человек при рождении принимали равным размеру одной возрастной когорты 1-го полного года жизни, которая в Пензенской области в 2016 г. составит ориентировочно 14 000 человек.

На основании данных о заболеваемости ВО детей до года в Пензенской области (1070 на 100 тыс. детей соответствующего возраста в среднем за 2010–2015 гг.) по формуле (1) определили число не переболевших ВО человек в возрасте 1-го полного года жизни, которое составило 12 930.

2) определение стоимости программы вакцинации по формуле (2):

$$C(n\theta)_a = N_a \cdot p \cdot w, \quad (2)$$

где $C(n\theta)_a$ – стоимость программы когортной вакцинации детей в возрасте a ; N_a – число не переболевших ВО человек в возрасте a ; p – стоимость вакцинации одного человека; w – выбранный охват вакцинацией.

Стоимость вакцинации одного ребёнка, которая включает стоимость дозы вакцины Варилрикс (2000 руб.) и стоимость процедуры вакцинации ребенка (25 руб., допущение), принимали равной 4050 рублей (при схеме вакцинации: по одной дозе, двукратно).

В качестве базового случая рассматривали программу двукратной когортной вакцинации детей с введением первой дозы вакцины в возрасте 1 года в 2016 г. и второй дозы при минимальном интервале 6 нед.

Затраты на программу вакцинации, учитывая число не переболевших ВО в возрасте 1-го полного года жизни (12 930 человек), при 90% охвате составили 47,13 млн рублей.

При оценке стоимости случая ВО (ущерб на один случай ВО) в различных возрастных группах считали, что стоимость случая ВО складывается из трёх основных составляющих:

- 1) ущерб от временной нетрудоспособности;
- 2) затраты на госпитализацию;
- 3) затраты на амбулаторные посещения врача.

Таким образом, при расчёте пренебрегали другими составляющими экономического ущерба от ВО, что неизбежно приводит к возникновению систематического сдвига в сторону занижения ущерба от ВО. Это допущение принимали во внимание при формировании выводов.

Стоимость случая ВО рассчитывали по формуле (3):

$$C(BO)_a = \Sigma C_{(z/\theta)/an} = \Sigma w \cdot p \cdot t_a, \quad (3)$$

где $C(BO)_a$ – стоимость случая ВО в возрастной группе a ; $C_{(z/\theta)/an}$ – затраты, связанные с госпитализацией/временной нетрудоспособностью/ амбулаторными посещениями в определённой возрастной группе на один средний случай ВО; w – частота госпитализаций/временной нетрудоспособности при ВО/количество амбулаторных посещений на

Таблица 1

Исходные данные о частоте и длительности госпитализаций по возрастным группам детей

| Контингент | Частота госпитализаций, % | Длительность одной госпитализации, дни |
|------------|---------------------------|--|
| 1–2 года | 0,1 | 7 |
| 3–6 лет | 0,5 | 10 |
| 7–14 лет | 1 | 14 |

один случай ВО в возрастной группе a ; p – средняя стоимость одного койко-дня/дня временной нетрудоспособности/амбулаторного посещения; t – продолжительность госпитализаций/временной нетрудоспособности при ВО в возрастной группе a .

«Стоимость» дня временной нетрудоспособности складывается из оплаты больничного листа и недопроизведённого регионального продукта.

Средний размер оплаты больничного листа в Пензенской области составляет 20 869 руб. (90% от средней заработной платы в регионе (23 188 руб.), соответственно размер пособия в день (рабочий день) – 994 руб. Недопроизведённый за время больничного листа продукт рассчитывали исходя из значения средней номинальной заработной платы в месяц в Пензенской области (14 554 руб. в месяц, или 1104 руб. в день).

Таким образом, «стоимость» дня временной нетрудоспособности в Пензенской области составила 2098 рублей.

Для расчёта среднего ущерба от временной нетрудоспособности по возрастным группам оценивали ориентировочную частоту выхода на больничный лист (процент случаев ВО, требующих выхода работающего человека на больничный лист) и длительность временной нетрудоспособности.

Допускали, что в возрасте 1–2 лет ветряная оспа у ребёнка является причиной выхода на больничный лист 50% родителей, так как часть родителей находится в декретном отпуске, отпуске по уходу за ребёнком, в возрасте 3–6 лет – 80%, 7–14 лет – 80%, 15–17 лет – 40%, так как части детей в этом возрасте не требуется выход родителя на больничный лист (в 80% случаев) [12].

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при ВО составляют 9–15 календарных дней, поэтому использовали значение 10 рабочих дней при возникновении заболевания у ребенка 1–14 лет. Ущерб от временной нетрудоспособности на один случай ВО в различных возрастных группах составил: 1–2 года – 10 490 руб., 2–6 лет – 16 784 руб., 7–14 лет – 16 784 руб.

Затраты, связанные с госпитализациями, рассчитывали по формуле (3) исходя из стоимости одного койко-дня, длительности госпитализации и частоты госпитализаций при ВО в различных возрастных группах.

Стоимость медицинской помощи в Пензенской области складывалась из стоимости койко-дня – 2390,43 руб. и амбулаторного посещения – 375,62 руб. (значения стоимостных показателей в программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2015 г.).

Ориентировочная длительность и частота госпитализаций в различных возрастных группах определена экспертно и приведена в табл. 1.

Затраты, связанные с амбулаторными посещениями врача, определяли посредством умножения стоимости одного амбулаторного посещения (375,62 руб.) на количество посещений, которое приходится на один случай ВО (3 раза, допущение); они составили 1126,9 рублей.

С учётом описанных исходных данных рассчитали затраты, связанные с госпитализациями, на один случай ВО (табл. 2) в различных возрастных группах.

Суммируя затраты, связанные с госпитализациями и амбулаторными посещениями, а также ущерб от временной нетрудоспособности, получили общий ущерб на один случай ВО («стоимость» случая ВО; см. табл. 2).

Расчётом затрат, связанных с противоэпидемическими мероприятиями в очагах ветряной оспы, лечением, а также другими возможными расходами пренебрегали ввиду сложности их учёта. Данное допущение может приводить к систематическому занижению экономического ущерба от ветряной оспы.

Количество предотвращённых случаев ВО при проведении вакцинации когорты детей в возрасте 1 года определяли с учётом данных о заболеваемости ВО в Пензенской области (средние значения за 2010–2015 гг., табл. 3).

Таблица 2

Результаты оценки затрат на один случай ветряной оспы (ущерб в расчёте на один случай) в различных возрастных группах детей, руб.

| Контингент | Затраты на госпитализации (на один случай ВО) | Ущерб от временной нетрудоспособности (на один случай ВО) | Затраты на амбулаторные посещения (на один случай ВО) | Общий ущерб (на один случай ВО) |
|------------|---|---|---|---------------------------------|
| 1–2 года | 10 | 10 490 | 1126,9 | 11 626,9 |
| 3–6 лет | 69 | 16 784 | 1126,9 | 17 979,9 |
| 7–14 лет | 193,3 | 16 784 | 1126,9 | 18 104,2 |

Таблица 3

Заболееваемость ВО детского контингента в Пензенской области (в среднем за 2010–2015 гг.)

| Контингент | Показатель заболеваемости на 100 тыс. детей соответствующего возраста |
|------------|---|
| До 1 года | 1069,5 |
| 1–2 года | 2041,7 |
| 3–6 лет | 6783,4 |
| 7–14 лет | 1838,9 |

Рассчитанное количество случаев ВО, которое следует ожидать в анализируемой когорте при её взрослении (значения соответствуют сглаженной кривой заболеваемости ветряной оспой в 2010–2015 гг.), представлено на рис. 1.

Количество предотвращённых случаев ВО определяли на основании данных о заболеваемости в когорте, эффективности вакцины и выбранного охвата когорты вакцинацией по формуле (4):

$$n_i = N_i \cdot Eff \cdot Cov, \quad (4)$$

где n_i – количество предотвращённых случаев

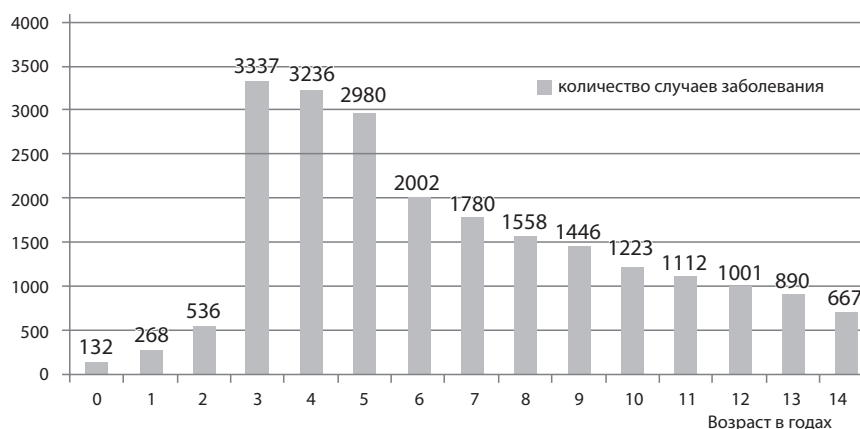


Рис. 1. Количество случаев ветряной оспы в анализируемой когорте при её взрослении (значения соответствуют сглаженной кривой заболеваемости ветряной оспой в 2010–2015 гг.).

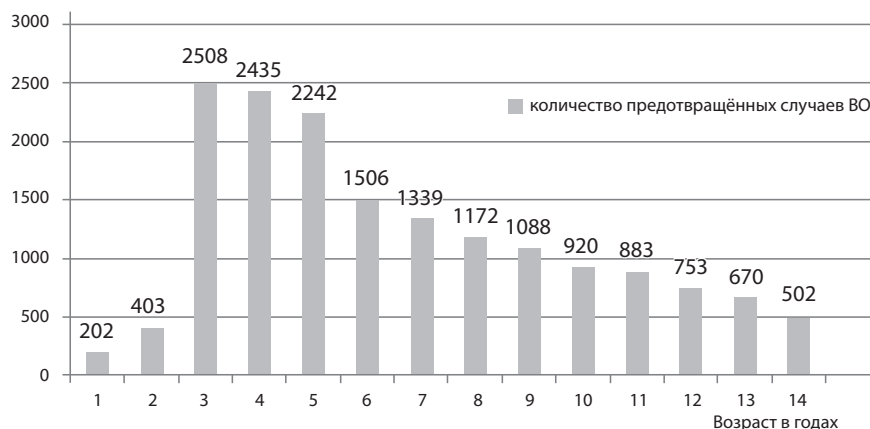


Рис. 2. Количество предотвращённых случаев ветряной оспы в анализируемой когорте при её взрослении.

ВО в i -м году; N_i – количество случаев ВО в i -м году; Eff – эффективность вакцины; Cov – охват вакцинацией.

Таким образом, количество предотвращённых случаев ВО напрямую связано с количеством ожидаемых случаев ВО в анализируемой когорте (см. рис. 1) и отличается от него на величину, пропорциональную эффективности вакцины и охвату вакцинацией. Для базового случая при двукратной вакцинации в возрасте 1 года взята эффективность 88% после первой дозы и 95% после второй дозы при 90% охвате вакцинацией [12].

Количество предотвращённых случаев ВО в анализируемой когорте при её взрослении представлено на рис. 2.

Анализ предотвращённого ущерба в зависимости от выбранной стратегии (схемы) программы вакцинации. Оценка предотвращённого экономического ущерба (формула (5)) базируется на данных, полученных на предыдущих этапах анализа:

$$E_i = \sum n_{ai} \cdot C(BO)_{ai}, \quad (5)$$

где E_i – предотвращённый экономический ущерб в i -м году; n_{ai} – количество предотвращённых случаев ВО в возрасте a в i -м году; $C(BO)_{ai}$ – экономический ущерб от одного случая ВО в возрасте a в i -м году.

Изменение предотвращённого ущерба представлено на рис. 3. Поскольку при реализации программы вакцинации часть детей будет провакцинирована как в середине, так и в конце 2016 г., предотвращённый ущерб за 2016 г. в ходе анализа не учитывали.

Расчёт разницы в соотношении затрат на вакцинацию и предотвращённого ущерба.

Заложенный в MS Excel алгоритм позволяет определять экономическую эффективность (разницу и соотношение затрат; формулы (6) и (7) на любой год с момента внедрения программы (в пределах 10 лет).

$$BCD = E - C, \quad (6)$$

где BCD – разница между «выгодой» и «стоимостью»; C – стоимость программы вакцинации; E – предотвращённый ущерб.

$$BCR = E \cdot C, \quad (7)$$

где BCR – соотношение «выгода»/«стоимость»; C – стоимость программы вакцинации;

E – предотвращённый ущерб.

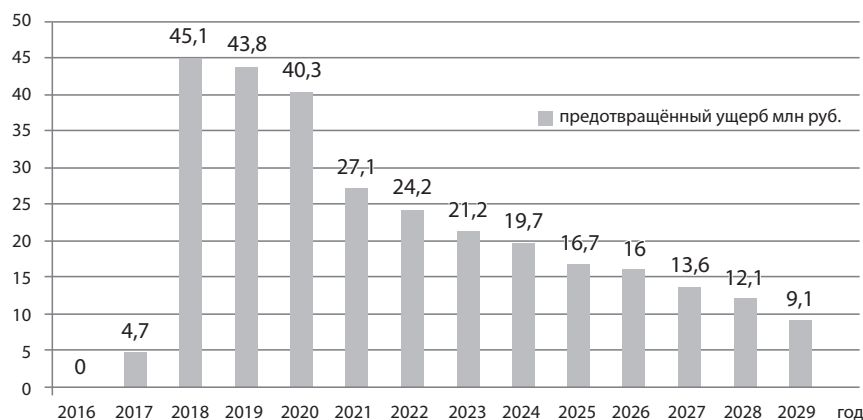


Рис. 3. Диаграмма предотвращённого ежегодного экономического ущерба после двукратной вакцинации когорты детей в возрасте 1 года в 2016 г. в Пензенской области (при выбранном охвате вакцинации 90%).

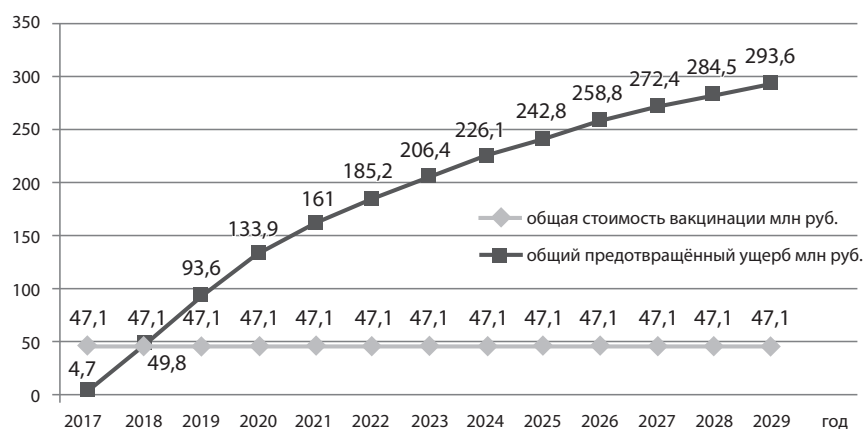


Рис. 4. Кумулятивные кривые суммы затрат на вакцинацию и суммы предотвращённого экономического ущерба.

На рис. 4 представлены кумулятивные кривые суммы затрат на вакцинацию и суммы предотвращённого экономического ущерба.

Как видно на графике (см. рис. 4), самоокупаемость двукратной вакцинации когорты детей 1 года жизни против ВО, проведённой в 2016 г., будет достигнута в течение 2018 г. (точка пересечения кумулятивных кривых на графике), а в дальнейшем экономия (предотвращённый ущерб) будет неуклонно возрастать.

К концу 2029 г. для обозначенного варианта (двукратная вакцинация когорты детей в возрасте 1 года с охватом 90% в 2016 г.) «чистая экономическая выгода» (разница между «выгодой» и «стоимостью») составит порядка 246,5 млн руб.

Обсуждение

Таким образом, в данном конкретном случае, вакцинация против ветряной оспы вакциной Варилрикс является экономически эффективной наряду с перспективно высокой социальной эффективностью, выражаемой в увеличении

качества жизни населения ввиду уменьшения заболеваемости ВО и отсутствия гнойно-септических осложнений, ветряночного энцефалита. В связи с тем, что вирус *Varicella zoster* вызывает два заболевания: первичную инфекцию – ветряную оспу и вторичную инфекцию – опоясывающий лишай, профилактика ветряной оспы включает и профилактику опоясывающего лишая, расширяя профилактические и экономические эффекты проводимой вакцинации.

Заключение

В результате проведённых расчётов выявлено, что вакцинация против ВО в Пензенской области является рентабельным вложением, несмотря на сделанные допущения, приводящие к занижению размера предотвращаемого ущерба от заболевания.

К концу 2029 г. чистая экономическая выгода составит порядка 246,5 млн рублей, а предотвращённый ущерб превысит затраты на вакцинацию когорты детей в 6 раз.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Liuse J.G., Groute V., Rosenfeld E. et al. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis.* 2008; 27(2): 119-24.
- Тихонова Е.П., Тихонова Ю.С., Кузьмина Т.Ю. Ветряная оспа у взрослых. Материалы первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. *Журнал инфектологии.* 2010; 2(4): 114.
- Mohsen A., McKendrick M. Varicella pneumoniae in adults. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 886-91.
- Баликин В.Ф., Философова М.С. Расширение клинического полиморфизма и нарастание тяжести инфекции *Varicella zoster* у детей. В кн.: *Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».* М.; 2014; 8.
- NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2004; 30: 1-26.
- Михайлова Е.В., Кашаев Б.А., Ильичева Т.Г., Бударина Ю.С. Ветряная оспа у новорожденных: симптомы, осложнения, современные методы терапии и профилактики. В кн.: *Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».* М.; 2014: 48-9.

7. Kreth H., Lee B-W., Kosuwon P. et al. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine (Varilrix™). *Biodrugs*. 2008; 22(6): 387-402.
8. Gershon A.A., Takahashi M., Seward J. Varicella vaccine In: *Vaccines*, Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. Pennsylvania: W.B. Saunders, 2004; 783-823.
9. Шаханина И.Л., Ясинский А.А. Концепция определения экономической эффективности вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 4(53): 74-80.
10. Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2017; 9(3): 117-28.
11. *Экономическая эффективность вакцинопрофилактики. Методические указания*. МУ 3.3.1878-04. 04.03.2004.
12. Федеральный закон Российской Федерации от 8 декабря 2010 г. N 343-ФЗ о внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».

REFERENCES

1. Liuse J.G., Groute V., Rosenfeld E. et al. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis*. 2008; 27(2): 119-24.
2. Tikhonova E.P., Tikhonova Yu.S., Kuz'mina T.Yu. et al. Chickenpox in adults. Proceedings of the first Congress of Euro-Asian society for infectious diseases. *Zhurnal infektologii*. 2010; 2(4): 114. (in Russian)
3. Mohsen A., McKendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur. Respir. J*. 2003; 21: 886-91.
4. Balikin V.F., Filosofova M.S. *Extension of the portmanteau and the clinical severity of the infection Varicella zoster in children. [Rasshirenie klinicheskogo polimorfizma I narastanie tyazhesti infektsii Varicella zoster u detey]*. In: *Proceedings of the XIII Congress of pediatric infectious disease physicians of Russia "Urgent issues of infectious diseases and vaccination". [Materialy XIII Kongressa detskikh infetsionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki»]*. Moscow; 2014; 8. (in Russian)
5. NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can. Commun. Dis. Rep*. 2004; 30: 1-26.
6. Mikhaylova E.V., Kashchaev B.A., Il'icheva T.G., Budarina Yu.S. *Chickenpox in newborns: symptoms, complications, modern methods of therapy and prevention [Vetryanaya ospa u novorozhdennykh: simptom, oslozhneniya, sovremennye metody terapii i profilaktiki]*. In: *Proceedings of the XIII Congress of pediatric infectious disease physicians of Russia "Urgent*

- issues of infectious diseases and vaccination". [Materialy XIII Kongressa detskikh infetsionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki»]*. Moscow; 2014; 48-9. (in Russian)
7. Kreth H., Lee B-W., Kosuwon P. et al. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine (Varilrix™). *Biodrugs*. 2008; 22(6): 387-402.
8. Gershon A.A., Takahashi M., Seward J. Varicella vaccine In: *Vaccines*, Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. Pennsylvania: W.B. Saunders, 2004; 783-823.
9. Shakhaniya I.L., Yasinskiy A.A. The concept of determining the economic efficiency of vaccine prophylaxis *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2010; 4(53): 74-84. (in Russian)
10. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Complications of varicella. *Zhurnal Infektologii*. 2017; 9(3): 117-28. (in Russian)
11. *Economic efficiency of vaccination. Methodical instructions. [Ekonomicheskaya effektivnost' vaksinoprofilaktiki. Metodicheskie ukazaniya]*. МУ 3.3.1878-04. 04.03.2004.
12. "On compulsory social insurance against temporary disability and in connection with motherhood". *[Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 8 dekabrya 2010 g. N 343-FZ o vnesenii izmeneniy v Federal'nyy zakon «Ob obyazatel'nom social'nom strakhovanii na sluchay vremennoy netrudospobnosti i v svyazi s materinstvom»]*. (in Russian)

Поступила 17.12.2017

Принята в печать 05.02.2018

Сведения об авторах:

Зрячкин Николай Иванович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ИПКВК и ДПО ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, E-mail: nizryach@yandex.ru; **Елизарова Татьяна Викторовна**, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии ИПКВК и ДПО ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, E-mail: anta-eliz@yandex.ru; **Чеботарёва Галина Ивановна**, ассистент каф. педиатрии ИПКВК и ДПО ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, E-mail: gicheb@yandex.ru; **Бучкова Татьяна Николаевна**, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии ИПКВК и ДПО ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, E-mail: buchkova.t@mail.ru

ОБЗОРЫ

© НИКИФОРОВ В.В., АВДЕЕВА М.Г., 2017

УДК 616.98:578.824.11]-078-085

Никифоров В.В.¹ Авдеева М.Г.²

БЕШЕНСТВО. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1;²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Россия, ул. Седина, д. 4

В статье дан анализ отечественных и зарубежных источников литературы, а также обобщён собственный опыт авторов по проблеме бешенства. Приведены современные сведения об этиологии, патогенезе, эпидемиологии бешенства. Подробно разбираются особенности клинической и лабораторной диагностики, рассмотрены вопросы лечения и профилактики. Приведён алгоритм ведения пациентов с подозрением на бешенство.

Ключевые слова: бешенство; этиопатогенез; эпидемиология; диагностика; лечение; профилактика.

Для цитирования: Никифоров В.В., Авдеева М.Г. Бешенство. Актуальные вопросы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22(6): 295-305. DOI: 10.17816/EID40998.

Nikiforov V.V.¹, Avdeeva M.G.²

RABIES. ACTUAL ISSUES

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;²Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia

The article gives an analysis of domestic and foreign literature reports, as well as the author's own experience in the problem of rabies. There are presented facts on the etiology, pathogenesis, epidemiology of rabies. Details of the features of the clinical and laboratory diagnosis and the issues of treatment and prevention are considered. An algorithm for management patients with suspected rabies is suggested.

Key words: rabies; etiopathogenesis; epidemiology; diagnosis; treatment; prevention.

For citation: Nikiforov V.V., Avdeeva M.G. Rabies. Actual issues. *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2017; 22(6): 295-305. (In Russian). DOI: 10.17816/EID40998.

For correspondence: Vladimir V. Nikiforov, MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia. E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Information about authors:

Nikiforov V.V., <http://orcid.org/0000-0002-2205-9674>Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Acknowledgments. The study has no sponsorship.

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

Received 30.01.2018

Accepted 05.02.2018

Бешенство (от лат. *rabies* и греч. *lyssa* – гидрофобия) – вирусное зоонозное природно-очаговое и антропургическое заболевание с контактным механизмом передачи, поражающее всех теплокровных позвоночных животных, протекающее с тяжёлым поражением нервной системы и заканчивающееся для человека смертельным исходом. Следует с осторожностью использовать термин «гидрофобия», ибо этот синдром наблюдается

только у человека и не может являться синонимом термина «бешенство».

Этиология и патогенез

Возбудитель бешенства – вирус *Neurorhynchus rabid* относится к группе миксовирусов рода *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Вирус имеет цилиндрическую форму, напоминающую винтовочную пулю, размеры варьируют в пределах 90–200 нм [1, 2]. Вирусный геном состоит из одноцепочечной линейной цепи РНК, связанной с нуклеопротеином (N-протеин), в совокупности с РНК-зависимой РНК-полимеразой (L-протеин и NS-протеин). Существует семь генотипов вируса.

Для корреспонденции: Никифоров Владимир Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, E-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Классические штаммы вируса бешенства (генотип 1) высокопатогенны для всех видов теплокровных животных [3].

Структурно вирус представлен сердцевидной в виде связанной с белком РНК, окружённой липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Гликопротеин G отвечает за адсорбцию и внедрение вируса в клетку, обладает антигенным (типоспецифический антиген) и иммуногенным свойствами. Гликопротеин вируса бешенства представляет собой основной антиген, вызывающий иммунный ответ при инфекции, поэтому большинство разрабатываемых антирабических рекомбинантных и ДНК-вакцин основаны на этом белке. Антитела к нему нейтрализуют вирус, их определяют с помощью реакции нейтрализации (РН) [2, 3].

Различают дикий, или уличный (циркулирующий в природе), и фиксированный штаммы вируса бешенства. Дикая штамм циркулирует среди животных и патогенен для человека. Фиксированный штамм получен искусственным путём (многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов), он не патогенен для человека, этот штамм используют при получении антирабических вакцин. Его размножают в различных тканевых культурах (диплоидных клеток человека или фибробластов эмбриона хомячка), а после адаптации – на куриных и утиных эмбрионах. Механизм вирусной персистенции в клеточных культурах связывают с образованием и накоплением Ди-частиц. Проникновение вируса в клетки происходит путём адсорбционного эндоцитоза – вирионы выявляются в виде включений, окружённых мембраной, адсорбированных на микротрубочках и в составе лизосом [1, 3].

Вирус устойчив к фенолу, замораживанию, антибиотикам. Разрушается кислотами, щелочами, нагреванием (при 56°C инактивируется в течение 15 мин, при кипячении – за 2 мин). Чувствителен к ультрафиолетовым и прямым солнечным лучам, к этанолу, к высушиванию. Быстро инактивируется сулемой (1:1000), лизолом (1–2%), карболовой кислотой (3–5%), хлорамином (2–3%).

После внедрения через повреждённую кожу со слюной вирус бешенства достигает уязвимых безмиелиновых нервно-мышечных синапсов и сухожильных рецепторов Гольджи и проникает в периферические нервы. С аксоплазматическим током вирус центростремительно распространяется по нервным стволам к головному мозгу. При этом скорость продвижения вируса составляет около 3 мм/ч [3].

Достигнув центральной нервной системы, вирус бешенства инфицирует нейроны, репликация происходит почти исключительно в сером веществе. Достигнув нейронов головного мозга, гликопротеины оболочки вируса связываются с рецепторами клетки и проникает в неё. Наружная оболочка вируса

рассасывается, и геном вместе с РНК-полимеразой (вирусной) оказывается в цитоплазме нейрона. Сначала происходит синтез коротких плюс-цепей РНК, которые необходимы для синтеза вирусных белков, затем синтез нескольких полных плюс-цепей, матриц для синтеза вирусной РНК. Короткие плюс-цепи транслируются рибосомами с образованием белков, которые проходят доработку в комплексе Гольджи и встраиваются в клеточную мембрану. Готовые вирусы формируются путём взаимодействия минус-цепей РНК (геномных) с протеинами L, N и NS, которые синтезировались в начале репродукции. Далее вирус «собирается» и выходит из клетки. Активная репродукция вируса происходит в продолговатом мозге, сильвиевом водопроводе, аммоновых рогах гиппокампа, захватывая центры *n. vagus* и *n. glossopharyngeus*, вызывая спазмы глотки и голосовой щели, а также активно размножаясь в сердечных ганглиях и гассеровом узле тройничного нерва. Затем вирус бешенства распространяется в обратном направлении центробежно по вегетативным нервным волокнам на периферию. Таким же периневральным путём он попадает в слюнные железы (выделяясь со слюной больного уже с конца инкубационного периода), в слёзные железы, в роговицу, почки, лёгкие, печень, кишечник, поджелудочную железу, скелетные мышцы, кожу, сердце, сосочки языка, надпочечники, волосяные фолликулы и др. Нельзя отрицать также роль гематогенного и лимфогенного пути распространения вируса в организме [4–5].

Размножаясь в нервной ткани (головной и спинной мозг, симпатические ганглии, нервные узлы надпочечников и слюнных желез), вирус вызывает специфический менингоэнцефалит с умеренными воспалительными изменениями, относительно негрубой деструкцией нервных клеток, сопровождаемой отёком-набуханием вещества головного мозга. Смерть наступает вследствие асфиксии и остановки сердца в результате поражения жизненно важных центров – дыхательного и сосудодвигательного [6].

Обращает на себя внимание несоответствие между тяжёлыми неврологическими проявлениями болезни и скудными патоморфологическими изменениями в веществе мозга. Гистологическая картина напоминает таковую при других вирусных инфекциях ЦНС: полнокровие, умеренный хроматолиз, пикноз ядер и нейронофагия, инфильтрация периваскулярных пространств лимфоцитами и плазматическими клетками с формированием вокруг венул мозга лимфоидных «муфт», пролиферация микроглии, гидропическая дистрофия. Разрушение нейронов наблюдается в коре большого мозга и мозжечка, в зрительном бугре, подбугорной области, в чёрном веществе, ядрах черепных нервов, в среднем мозге, базальных ганглиях и в мосту мозга. Однако максимальные из-

менения имеются в продолговатом мозге, особенно в области дна IV желудочка. Вокруг участков поражённых клеток появляются лимфоцитарные инфильтраты (рабические узелки). В цитоплазме клеток поражённого мозга (чаще в нейронах аммонова рога) формируются эозинофильные округлые включения с базофильными зёрнами – специальные тельца Негри, размером около 10 нм, представляющие собой места продукции и накопления вирионов бешенства. Одновременно вокруг нервных клеток с явлениями дистрофии и некроза происходит образование глиозных узелков бешенства – телец Бабеша. У 20% больных тельца Бабеша–Негри выявить не удаётся, однако их отсутствие не исключает диагноз бешенства [4, 6].

Эпидемиология

Бешенство представляет собой зоонозную инфекцию. Резервуарными хозяевами бешенства считают летучих мышей, причём не обязательно вампиров. Сами не болея, они обеспечивают длительную циркуляцию вируса. Основным хозяевами бешенства в природе служат дикие животные. Синантропные животные заражаются от диких, создавая антропургические очаги и увеличивая угрозу передачи заболевания человеку. Существуют две основные эпидемические формы заболевания: городское бешенство и лесное бешенство.

Ареал бешенства в Российской Федерации охватывает большую часть регионов страны, бешенство животных занимает лидирующие позиции среди зооантропонозных заболеваний животных по числу ежегодно выявляемых неблагополучных пунктов. В Российской Федерации наибольшее количество эпизоотических очагов и наибольшее число заболеваний бешенством животных регистрируются на территориях Центрального, Приволжского, Уральского, Южного и Сибирского федеральных округов. Так, на субъекты Центрального, Приволжского и Уральского федеральных округов приходится 77% всех зарегистрированных заболеваний животных и 78% выявленных эпизоотических очагов [7, 8].

В последние годы в Российской Федерации преимущественно регистрируется лесной тип бешенства. Наблюдаемый характер территориального распространения, сезонность и цикличность вспышек болезни связаны с численностью, ареалом обитания, биологическими и поведенческими особенностями животных, являющихся резервуарами рабического вируса. Основные резерванты бешенства на территории России – дикие псовые, преимущественно лисы, енотовидные собаки, песцы, волки, шакалы и корсаки. В эпизоотические очаги могут вовлекаться и другие дикие животные. В последние годы зарегистрированы случаи бешенства у барсуков, хорьков, куниц, бобров, лосей, рысей, диких кошек, серых крыс, домашних

мышей. Выявлены случаи заболевания белки, хомяка, ондатры, нутрии, медведя. Передача вируса возможна также при укусе летучими мышами-вампирами (чаще это происходит в Мексике, Аргентине и Центральной Америке), зарегистрированы случаи бешенства после укусов насекомоядных летучих мышей в США, Европе, Австралии, Африке, Индии, в России (Белгородская область), на Украине [7, 8].

Активные природные очаги вовлекают в эпизоотический процесс домашних и сельскохозяйственных животных. Доля домашних и сельскохозяйственных животных в качестве источника инфекции существенно ниже. Это может быть крупный рогатый скот, лошади, мелкий рогатый скот. Доминирующее положение в группе домашних животных занимают собаки и кошки. Принципиально порода животных не влияет на вероятность передачи вируса бешенства человеку. Наибольшую опасность представляют бездомные животные, риск инфицирования которых рабическим вирусом существенно выше [9]. С 2008 г. в общей заболеваемости животных отмечается снижение удельного веса сельскохозяйственных животных до 12,7% (2011 г.), в то время как удельный вес заболевших бешенством собак и кошек увеличился до 33% [8, 10].

Источником инфекции для человека являются животные, находящиеся в инкубационном периоде заболевания, или с клинической картиной бешенства. Основной механизм заражения человека – контактный. Вирус выделяется во внешнюю среду со слюной инфицированного животного. Человек заражается при укусе больным животным или при ослюнении кожи (при наличии микротравм) и слизистых оболочек (в том числе неповреждённых) [2, 3, 11]. Появление вируса в слюне может обнаруживаться ещё до развития у животных клинических проявлений заболевания. Описаны случаи заболевания людей в результате укуса внешне здоровым животным, продолжающим оставаться таковым в течение длительного времени [12].

Доказана возможность аэрогенного заражения, не исключаются алиментарный и трансплацентарный пути передачи вируса. В странах и регионах, где основным резервуаром являются летучие мыши (прежде всего США, Южная Америка), помимо укусов, которые могут оставаться незамеченными из-за остроты и мелких размеров зубов, инфицирование может происходить аэрозольным механизмом при посещении пещер, заселённых колониями летучих мышей, в чьей популяции циркулирует рабический вирус [13]. Документированы также редкие случаи аэрозольного механизма инфицирования в лабораторных условиях [14].

От человека человеку при прямом контакте бешенство не передаётся. Хотя слюна человека, заболевшего бешенством, содержит рабический вирус,

что теоретически допускает возможность его передачи другим людям, на практике данный вариант контактного механизма инфицирования людей не получил убедительного подтверждения [9]. Тем не менее, по классическим представлениям [14], уход и оказание помощи больным бешенством сопряжены с высоким риском инфицирования и требуют проведения профилактической постконтактной вакцинации [15]. Описаны случаи передачи бешенства от донора к реципиенту через инфицированный трансплантат роговицы, а также после пересадки органов (лёгких, печени, почек) и сосудов [16–19].

Бешенство распространено практически по всему миру, за исключением Океании и Антарктиды. В Австралию бешенство завезли только в 1996 г. Ежегодно в мире от бешенства погибают около 40–70 тыс. человек, причем 95% случаев смерти людей происходят в регионах Азии, Африки и Латинской Америки. По данным ВОЗ, бешенство по наносимому экономическому ущербу занимает пятое место среди инфекционных болезней. В последние годы в мире (и в различных регионах Российской Федерации) наблюдают активизацию природных очагов этой инфекции, что неизбежно ведёт к увеличению числа заболевших людей [20].

В Российской Федерации в 2008–2011 гг. зарегистрировано 57 летальных исходов при заболевании людей гидрофобией (бешенством). Более 85% всех заболеваний людей этой инфекцией приходится на субъекты Центрального, Южного, Северо-Кавказского и Приволжского федеральных округов Российской Федерации [10].

В последние годы заболевания людей бешенством регистрировались в Центральном федеральном округе Российской Федерации (Тверская, Московская, Воронежская, Белгородская, Орловская области, г. Москва), в Южном (Республика Калмыкия, Краснодарский край, Астраханская и Волгоградская области), Приволжском (республики Мордовия и Башкортостан, Нижегородская, Самарская, Ульяновская и Оренбургская области), Северо-Кавказском (республики Дагестан, Северная Осетия – Алания и Ингушетия, Ставропольский край), Уральском (Челябинская область и Ханты-Мансийский автономный округ), Дальневосточном (Хабаровский край и Еврейская автономная область) и Сибирском федеральном округе (Новосибирская область) [21–27].

Число лиц, получающих различные повреждения от животных, в последние годы составляет более 425 тыс. человек, из них более 100 тыс. – дети в возрасте до 14 лет. Показатель обращаемости за антирабической помощью в среднем по стране составляет 300,0 на 100 тыс. населения. Ежегодно более 250 тыс. человек подвергаются риску заражения вирусом бешенства и нуждаются в проведении им специфического лечения с использованием антирабической вакцины, в то же время около 40

тыс. человек должны получать дополнительно антирабический иммуноглобулин [10, 24–30].

Наиболее высокие показатели обращаемости за антирабической помощью отмечаются в Астраханской области, республиках Северная Осетия – Алания, Калмыкия и Хакасия и составляют порядка 400–600 на 100 тыс. населения; в Кабардино-Балкарской Республике, Республике Саха, Удмуртской Республике, Хабаровском крае, Московской, Орловской, Самарской, Смоленской, Калужской и Тверской областях – около 350–395 на 100 тыс. населения [24, 25].

Среди умерших от бешенства подавляющее большинство (88–90%) не обращались за медицинской помощью и соответственно не получили своевременного антирабического лечения. В редких случаях заболевание развивается на фоне проведения антирабической вакцинации при наличии укусов опасной локализации и при позднем обращении за антирабической помощью. Существует два типа вакцин для защиты от бешенства организма человека – вакцина на основе нервной ткани, впервые разработанная Луи Пастером, и вакцина на основе клеточной культуры. Для проведения профилактики бешенства вместо применявшейся прежде тканевой вакцины, обладавшей высокой реактогенностью, используют культуральные. Культуральные вакцины лишь в единичных случаях вызывают реакции местного и общего характера. При тяжёлых множественных укусах опасной локализации наряду с вакциной вводят антирабический иммуноглобулин – гетерологичный (лошадиный) или гомологичный (человеческий), нейтрализующий вирус бешенства.

Кодирование бешенства по МКБ-10:

A82. Бешенство

A82.0. Лесное бешенство

A82.1. Городское бешенство

A82.9. Бешенство неуточнённое

По клиническим проявлениям выделяют бульбарные, паралитические (типа Ландри), менингоэнцефалитические и мозжечковые формы болезни [1].

Диагностика бешенства

Диагностика носит комплексный характер и предусматривает оценку клинической картины заболевания совместно с данными эпидемиологического анамнеза. Результаты лабораторных исследований прижизненного значения не имеют. Важное значение при установлении диагноза имеет сбор эпидемиологического анамнеза [1, 2, 9].

Случаем, подозрительным на инфицирование вирусом бешенства, считается: человек, травмированный или ослонённый больным бешенством животным или подозрительным на это заболевание животным [31].

Случаем, подозрительным на инфицирование вирусом бешенства с развитием клиники заболевания считается: случай с симптомами менингоэн-

цефалита и (или) гидрофобии и аэрофобии при наличии в анамнезе укуса или ослюнения больным бешенством животным или подозрительным на это заболевание животным.

Для диагностики бешенства рекомендуется обратить внимание на наличие в анамнезе в течение последнего месяца до заболевания укуса или ослюнения диким или домашним животным, контакта с диким или домашним животным, характер профессиональной занятости (ветеринары, охотоведы, работники зверопитомников и приютов для бездомных собак, кинологи), содержание дома собак, контакт с дикими животными (охотники) [32]. Следует учитывать, что инкубационный период бешенства определяется локализацией и тяжестью нанесённых повреждений и составляет от нескольких дней до 6 лет и более. Наиболее короткая инкубация наблюдается при укусе лица, головы, затем верхних конечностей и максимально длинная – при укусе в нижние конечности.

В начале болезни больной может предъявлять жалобы на появление неприятных ощущений и болей в месте укуса (жжение, тянущие боли с иррадиацией к центру, зуд, гиперестезия кожи), бессоницу, раздражительность, повышение температуры, чувство нехватки воздуха. Патогномичными признаками разгара болезни являются невозможность пить воду (гидрофобия), аэрофобия, развитие приступов психомоторного возбуждения, слюнотечение, бред и галлюцинации [1, 2, 9, 33–35].

Для развития клинической симптоматики бешенства (гидрофобии) характерно постепенное начало заболевания в течение 1–3 дней с периода предвестников (продромальный период): возможна лихорадка, чаще субфебрильная, повышенная чувствительность к слуховым и зрительным раздражителям, гиперестезия кожи. В области уже зарубцевавшейся раны иногда вновь появляются местные воспалительные явления, рубец становится красным и припухает. Наблюдаются также повышение эмоциональной активности продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней. При укусах в лицо возникают обонятельные и зрительные галлюцинации. Больной замкнут, апатичен, отказывается от еды, плохо спит, сон у него сопровождается устрашающими сновидениями.

Начало острого энцефалита проявляется приступами психомоторного возбуждения. Вскоре присоединяются изменение сознания, галлюцинации, агрессивность, буйство, бредовые идеи, мышечные спазмы и судороги. Больной пытается убежать, укусы, нападает с кулаками. На этом фоне возникает приступ болезни («пароксизм бешенства»), сопровождающийся судорогами мышц глотки, гортани, диафрагмы, возможно нарушение дыхания и глотания. Характерны психомоторное возбуждение, гиперсаливация, рвота, что приводит к обезвожива-

нию. Приступы длятся несколько секунд или минут, в дальнейшем частота их нарастает, провоцируют их попытка пить (гидрофобия), дуновение воздуха (аэрофобия), яркий свет (фотофобия) или громкий звук (акустикофобия). Эти явления нарастают в своей интенсивности, так что одно напоминание о воде или звук льющейся жидкости вызывает спазмы мышц глотки и гортани. Дыхание становится шумным в виде коротких судорожных вдохов, на высоте приступа возможна остановка дыхания. Между приступами сознание, как правило, проясняется. К симптомам энцефалита вскоре присоединяются признаки нарушения стволовых функций. Поражение черепно-мозговых нервов ведёт к диплопии, парезу лицевых мышц, невриту зрительного нерва, нарушению глотания. Слюнотечение в сочетании с дисфагией приводят к появлению пены изо рта, что очень характерно для больных бешенством. Наблюдается тахикардия, гипертермия.

Следующая стадия болезни – паралитическая. Через 2–3 дня прекращаются судороги и возбуждение, проясняется сознание. На фоне мнимого улучшения состояния развиваются параличи мышц конечностей, языка, лица. Смерть наступает от паралича дыхательного или сосудодвигательного центра [1, 2, 9, 33–35].

Возможны различные варианты течения болезни: отсутствие продромального периода или развитие «тихого» бешенства – характерно развитие восходящих параличей, напоминающих синдром Гийена–Барре. Именно «тихое бешенство» превалирует в клинической картине бешенства в течение последних двух десятилетий в РФ. Исход заболевания – смерть больного. В отсутствие интенсивной терапии (искусственной вентиляции лёгких – ИВЛ) через 4 сут после появления первых симптомов умирает половина больных, через 20 сут – все заболевшие. Если проводится ИВЛ, возможно развитие поздних осложнений: синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, несахарный диабет, нестабильность гемодинамики, аритмии, респираторный дистресс-синдром (РДС) взрослых, желудочно-кишечные кровотечения, тромбоцитопения и др.

Физикальное обследование на этапе постановки диагноза необходимо начать с общего осмотра, измерения температуры тела (характерна субфебрильная лихорадка в начале заболевания и фебрильная в разгаре). Стадия возбуждения характеризуется повышенной рефлекторной возбудимостью и резкой симпатикотонией. Зрачки больного сильно расширены, возникает экзофтальм, взгляд устремляется в одну точку. Пульс резко ускорен, появляется обильное мучительное слюнотечение (сиалорея), потоотделение [1, 2, 9].

Рекомендуется определение признаков поражения центральной нервной системы: приступы гидрофо-

бии, аэрофобии, возбуждения, судорог, галлюцинации, энцефалопатия. Возможно поражение черепно-мозговых нервов: диплопия, парез лицевых мышц, неврит зрительного нерва, нарушение глотания [1, 2, 9].

Лабораторная диагностика. Диагноз бешенства в типичных случаях не представляет каких-либо трудностей и может быть поставлен клинически. Лабораторная диагностика служит подспорьем для проведения дифференциальной диагностики бешенства с другими заболеваниями ЦНС. Рекомендовано проведение клинического анализа крови с определением гематокрита, уровня тромбоцитов, лейкоцитарной формулы; общего анализа мочи; исследование кислотно-щелочного баланса, электролитов крови; биохимического анализа крови: глюкозы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина; выполнение протеинограммы; определение протромбинового индекса (ПТИ). Биохимическое исследование функции печени, почек, белкового обмена и гемостаза проводится больным с дифференциально-диагностической целью для исключения других причин поражения ЦНС.

Общий анализ крови и общий анализ мочи выполняют с диагностической и дифференциально-диагностической целью. Характерны лейкопения или лимфоцитарный лейкоцитоз, анэозинофилия, в поздних стадиях – повышение гематокрита, тромбоцитопения. Исследование кислотно-щелочного баланса, электролитов крови, уровня глюкозы проводится для проведения сбалансированной инфузионной терапии.

Специфическая диагностика включает определение антигена вируса бешенства при помощи реакции иммунофлуоресценции (РИФ) или непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с использованием антител, меченных флуорохромом в исследуемом материале: прижизненный тест – отпечатки роговицы, биоптат кожи затылка; постмортальный тест – мазки-отпечатки различных отделов головного мозга левой и правой стороны (аммонов рог, кора полушарий, мозжечок и продолговатый мозг). Можно также исследовать спинной мозг, подчелюстные слюнные железы [36].

Лабораторные исследования материала от больных бешенством проводят учреждения, имеющие лицензию на работу с микроорганизмами I и II групп патогенности [31]. Исследование подтверждает диагноз бешенства с первых дней болезни, это наиболее быстрый и точный метод лабораторной диагностики бешенства. Мазки-отпечатки мозговой ткани фиксируют в холодном ацетоне в течение 8–10 ч при температуре 4°C и обрабатывают во влажной камере 30 мин антирабическим иммуноглобулином, меченым флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ), промывают фосфатным буфером, высушивают и исследуют в

люминесцентном микроскопе. Антигены вируса наблюдаются в виде зелёных гранул разной формы и величины. При выполнении РИФ постмортально получают 99–100% совпадения с биопробой [1–4, 36].

Для постмортальной диагностики рекомендуется использование гистологического метода – микроскопическое выявление морфологических структур возбудителя в виде телец Бабеша–Негри при оценке цитологической картины и морфологии клеток в очаге воспаления (мазки-отпечатки головного мозга) при окраске препаратов по одному из методов (по Селлерсу, Муромцеву, Манну, Ленцу и др.) [1–4, 36]. Положительным результатом считают наличие телец Бабеша–Негри – чётко очерченных овальных или продолговатых гранулированных образований рубиново-красного цвета с базофильной внутренней структурой, расположенных в цитоплазме нейронов или в околкеклеточном пространстве. На исследование берут тот же материал, что и на РИФ. Относится к экспресс-методам, ответ может быть получен через 1–2 часа после доставки материала. Метод специфичен для бешенства, но менее чувствителен, чем РИФ и РНИФ. В ткани мозга собак тельца находят в 90–95% случаев, а у людей, умерших от бешенства, – в 70%. Отсутствие телец Бабеша–Негри не исключает диагноза бешенства.

Вспомогательное значение имеет определение специфических антител к вирусу бешенства в сыворотке и спинномозговой жидкости (СПМ) с помощью серологических методов исследования: РН, РСК (реакция связывания комплемента) и РИФ, радиоиммунного и иммуноферментного анализа [1–4, 36]. Определение специфических антител в РН возможно после 7–10-го дня болезни. Однако данный метод чаще применяется с дифференциально-диагностической целью, поскольку срок жизни больного при развитии клинической картины бешенства ограничен. У невакцинированных больных диагноз бешенства подтверждает четырёхкратное нарастание титра антител при исследовании парных сывороток. У вакцинированных больных при постановке диагноза опираются на абсолютный уровень нейтрализующих антител в сыворотке, а также на присутствие этих антител в СМЖ. После проведения постэкспозиционной профилактики нейтрализующие антитела в СМЖ обычно отсутствуют либо их титр низок (менее 1:64), в то время как при бешенстве титр нейтрализующих антител в СМЖ колеблется в пределах 1:200 – 1:160 000.

Окончательным подтверждением диагноза может быть результат молекулярно-генетического исследования без накопления возбудителя (качественный тест) с выявлением РНК *Neurorhynchus rabid* в исследуемом материале (биоптат мозга): проводится с диагностической целью постмортально. Рекомендуется также использование биологиче-

ского и культурального методов – путём заражения исследуемым материалом (слюна больных людей и животных, ткань мозга, слюнных желёз от трупов) лабораторных животных (сосунки белых мышей, сирийские хомячки) или индикаторных клеток культуры ткани [8]. Выделение культуры является наиболее достоверным подтверждением диагноза бешенства. Биопробу ставят при получении отрицательных результатов предыдущими методами и в сомнительных случаях. Положительный ответ может быть получен только через 25–30 дн. Наличие рабического вируса у заражённых и погибших мышей подтверждают с помощью прямой РИФ или обнаружения телец Бабеша–Негри. Идентификацию обнаруженного вируса бешенства проводят также с помощью РН на белых мышках.

Положительный ответ, полученный каким-либо одним из специфических методов, аннулирует отрицательные результаты всех других тестов. Тест-системы, используемые для лабораторной диагностики бешенства, должны быть разрешены к применению в установленном порядке [31].

Инструментальная диагностика. При выявлении менингеальных знаков проводится люмбальная пункция с исследованием СМЖ. В ликворе определяется повышение давления, отмечают лимфоцитарный плеоцитоз, умеренное повышение содержания белка.

Иная диагностика. Рекомендуются консультации смежных специалистов – хирурга, невролога, психиатра. Консультация хирурга показана при наличии повреждений, множественных рваных ран; консультация невролога проводится с дифференциально-диагностической целью при клинико-лабораторных симптомах энцефалита иной природы.

Дифференциальная диагностика. Дифференцировать клинические проявления бешенства необходимо от столбняка, энцефалита, истероневроза (лиссофобия), отравления атропином и стрихнином, приступов белой горячки. Столбняк характеризуется тетаническими судорогами, тризмом, «сардонической улыбкой», отсутствием нарушений сознания и нормальной психикой у больных. Судороги не провоцируются видом воды, больной может пить воду. В периодах между приступами сохраняется гипертоonus мышц. При исследовании ликвора отсутствуют воспалительные изменения. При энцефалитах другой инфекционной природы до развития паралитической фазы отсутствует стадия возбуждения, сочетающаяся с гидрофобией, аэрофобией и выраженной симпатикотонией. В ликворе определяются более выраженные воспалительные изменения, согласующиеся с этиологией энцефалита. Картина ложного бешенства при истероневрозе отличается путаным анамнезом (часто укусившие животные здоровы), обилием субъективных жалоб, отсутствием объективных признаков (нет

расстройств дыхания, тахикардии, расширения зрачков) и длительным течением. Отравления препаратами исключают на основании тщательно собранного анамнеза и отсутствия характерной цикличности болезни. Приступы белой горячки не сопровождаются ни водобоязнью, ни судорогами.

Рекомендуемый диагностический алгоритм ведения пациента с подозрением на бешенство представлен на рисунке.

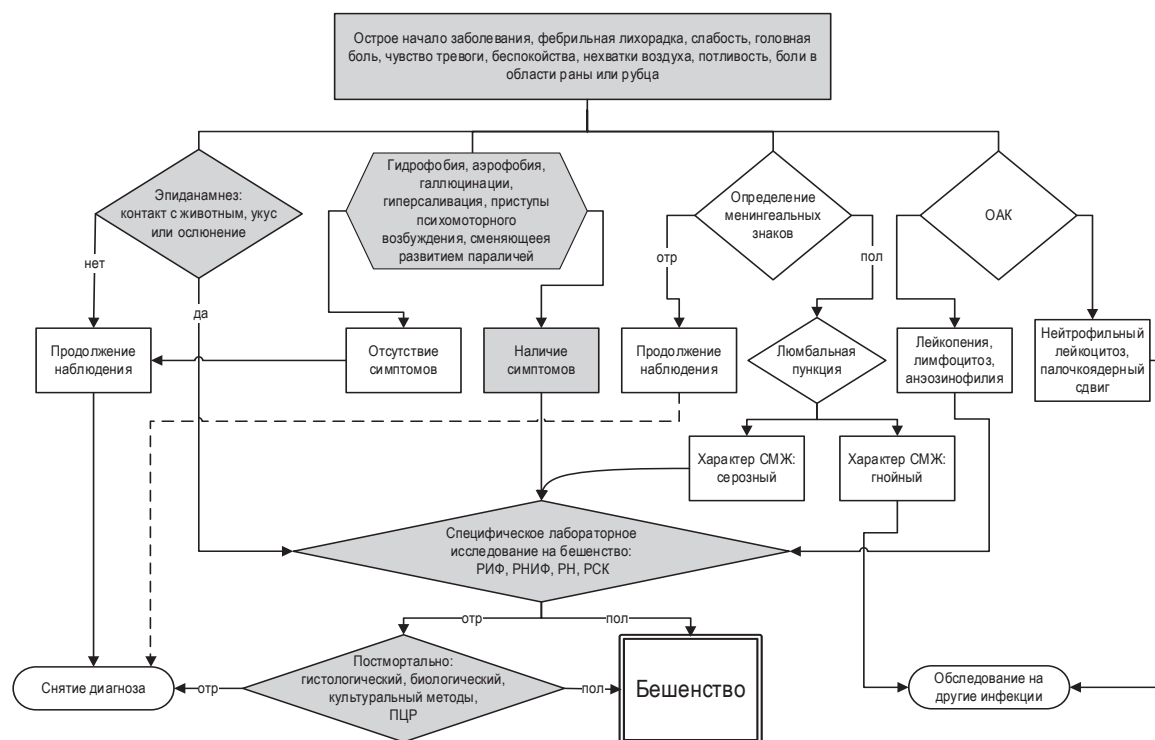
Лечение

Заболевшие гидрофобией подлежат госпитализации в инфекционный стационар в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). *В перечень показаний к госпитализации пострадавших от укусов, оцарапывания и ослюнения животными и больных гидрофобией входят:*

- хирургические показания (множественные рваные раны, укусы в лицо, шею, кисти и пальцы рук);
- инфицированные укушенные раны (кроме кисти);
- инфицированные укушенные раны кисти;
- отягощённый аллергологический анамнез, лица с необычными поствакцинальными реакциями и осложнениями на антирабические препараты и повторно прививаемые;
- отягощённый неврологический анамнез;
- отягощённый психоневрологический анамнез;
- беременные женщины, пострадавшие от укусов животными;
- новорождённые, пострадавшие от укусов животными;
- больные с гидрофобией и пострадавшие от укусов инфицированными животными.

Эффективное этиотропное лечение бешенства не разработано. В 2005 г. после первого опыта успешного лечения пациента с клиникой гидрофобии предложен экспериментальный курс лечения острой инфекции бешенства у человека – Милуокский протокол (англ. Milwaukee protocol). Метод подразумевает погружение больного в состояние искусственной комы для глубокого торможения функций ЦНС и введение комбинации противовирусных препаратов: рибавирина и амантадина. В последующем протокол был усовершенствован с исключением рибавирина и добавлением сосудистых препаратов [37]. Методика лечения по протоколу применена у 38 больных по всему миру, но выжили только 6 человек, источниками инфекции для которых были летучие мыши. Вероятность излечения клинического бешенства у больных, не получивших антирабическую вакцинацию, объясняют более низкой вирулентностью вирусов бешенства, основными хозяевами которых являются летучие мыши. Милуокский протокол не является общепризнанным.

Алгоритм ведения пациента с подозрением на бешенство



Патогенетическая терапия. Рекомендуется проведение инфузионной, противосудорожной и седативной терапии (кетамин), при необходимости вводят мышечные релаксанты, наркотические средства, устанавливают назогастральный зонд. Инфузионная терапия направлена на купирование синдрома дегидратации, её объем определяется степенью дегидратации. Седативная и противосудорожная терапия направлена на купирование приступов возбуждения и судорог. По назогастральному зонду осуществляют парентеральное питание больного, введение жидкости.

Симптоматическая терапия. Рекомендовано назначение наркотических и седативных средств. Седативные и наркотические средства назначают для введения больного в медикаментозный сон (из соображений гуманности) и (или) купирования приступов возбуждения.

Профилактика

Выявление больных бешенством осуществляют специалисты лечебно-профилактических учреждений, независимо от организационно-правовой формы собственности и ведомственной принадлежности, при оказании всех видов медицинской помощи на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, в первую очередь при обращении населения за медицинской помощью по поводу нападения и укуса животными или ослонения повреждённых кожных покровов или наружных

слизистых оболочек. Лиц, подвергшихся риску заражения, направляют на консультацию врача травматолога-ортопеда или врача-хирурга, который определяет объём оказания медицинской помощи и лечения, включая постэкспозиционную профилактику. Медицинские работники, выявившие лиц, подозрительных на инфицирование вирусом бешенства, собирают эпидемиологический анамнез, устанавливают (с указанием места и времени) все сведения о животном, напавшем на человека, и незамедлительно сообщают эти сведения в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический и ветеринарный надзор [31].

Мероприятия в отношении больных или подозрительных на заболевание бешенством лиц. Постэкспозиционная профилактика бешенства у людей

При обращении человека за медицинской помощью по поводу нападения и укуса животного или ослонения повреждённых кожных покровов или наружных слизистых оболочек медработники обязаны оказать медицинскую помощь по обработке раны, места ослонения, назначить необходимый курс лечебно-профилактических прививок и немедленно начать проведение вакцинации, проинформировать пострадавшего о необходимости прохождения профилактических прививок и возможных последствиях при нарушении курса прививок.

Антирабическая помощь состоит из местной обработки ран, царапин, ссадин, мест ослонений

и последующего введения вакцины для профилактики бешенства. При наличии показаний (опасная локализация и глубина повреждений, нанесение повреждений дикими и сельскохозяйственными животными) проводится комбинированный курс лечения: антирабический иммуноглобулин с целью пассивной иммунизации и антирабическая вакцина в соответствии с инструкциями по применению антирабических препаратов. Специфическое антирабическое лечение (постэкспозиционную профилактику) пострадавших от укусов подозрительных на бешенство животных лиц начинают до получения результатов лабораторных исследований животных. Постэкспозиционную профилактику проводят зарегистрированными в установленном порядке иммунобиологическими препаратами в соответствии с инструкцией по их применению [31].

Местная обработка ран (укусов, царапин, ссадин) и мест ослюнений должна начинаться немедленно или как можно раньше после укуса или повреждения. Она заключается в обильном промывании в течение нескольких минут (до 15 мин) раневой поверхности водой с мылом или другим моющим средством (детергентом) или, в случае отсутствия мыла или детергента, место повреждения промывается струей воды. После этого края раны следует обработать 70% этиловым спиртом или 5% спиртовым раствором йода [20, 38].

По возможности следует избегать наложения швов на раны. Наложение швов показано исключительно в следующих случаях:

- при обширных ранах: несколько наводящих кожных швов после предварительной обработки раны;
- по косметическим показаниям (наложение кожных швов на раны лица);
- прошивание кровотокающих сосудов в целях остановки наружного кровотечения.

При наличии показаний к применению антирабического иммуноглобулина его используют непосредственно перед наложением швов.

После местной обработки ран (повреждений) немедленно начинают лечебно-профилактическую иммунизацию [20, 38]. Лечебно-профилактической иммунизации подлежат все лица, подвергшиеся риску заражения бешенством. При проведении комбинированного лечения сначала вводят антирабический иммуноглобулин (АИГ), и не более чем через 30 мин после него вводится вакцина. АИГ назначают как можно раньше после контакта с бешеным животным или животным с подозрением на заболевание бешенством, диким или неизвестным животным. Гетерологичный (лошадиный) иммуноглобулин антирабический назначают в дозе 40 МЕ на 1 кг массы тела. Объем вводимого гетерологичного АИГ не должен превышать 20 мл. Гомологичный (человеческий) иммуноглобулин антирабический

назначается в дозе 20 МЕ на 1 кг массы тела. Как можно большую часть рекомендованной дозы АИГ следует инфильтровать в ткани вокруг раны и в глубине раны. Неиспользованная часть дозы препарата вводится глубоко внутримышечно в место, отличное от введения антирабической вакцины [38].

Перед введением гетерологичного (лошадиного) АИГ необходимо проверить индивидуальную чувствительность пациента к белкам лошади. Гетерологичный иммуноглобулин вводят не позднее 3 сут после укуса. Перед введением гомологичного (человеческого) АИГ индивидуальную чувствительность не проверяют. Гомологичный АИГ вводят не позднее 7 сут после укуса. Схема лечебно-профилактических прививок антирабической вакциной и АИГ определяется с учётом характера контакта с животным, локализации повреждения, данных об инфицированности животного [38]. Опасной локализацией повреждений считаются любые ослюнения слизистых оболочек, укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног, гениталий, так как в этом случае укорачивается путь вируса к нейронам центральной нервной системы, что ведёт к сокращению инкубационного периода заболевания. Во всех этих случаях проводится усиленный режим антирабической профилактики, предусматривающий немедленное введение антирабического иммуноглобулина, и спустя 30 мин – вакцины для профилактики бешенства. Введение АИГ плюс вакцины проводится также при одиночных или множественных глубоких рваных ранах, нанесённых домашними или сельскохозяйственными животными, а также при любом ослюнении и повреждении, нанесённом дикими плотоядными животными, летучими мышами и грызунами.

Курс лечебно-профилактической иммунизации назначают независимо от срока обращения пострадавшего за антирабической помощью, даже через несколько месяцев после контакта с больным или подозрительным на заболевание бешенством животным. Следует учитывать, что при приёме глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов вакцинация может оказаться неэффективной. В случае необходимости продолжения иммуносупрессивной терапии на фоне вакцинации необходимо контролировать титр вируснейтрализующих антител. При отсутствии антител проводится дополнительный курс введения вакцины.

При положительном результате лабораторной диагностики животного, обследованного на бешенство, начатый курс специфического антирабического лечения продолжается, при отрицательном результате курс вакцинации прекращают. При наличии у животного подозрительных на бешенство клинических проявлений продолжают курс антирабического лечения, несмотря на отрицательный результат лабораторной диагностики. В случае если животное, находившееся под наблюдением, не заболело

(не погибло) в течение 10 дн с момента нанесения повреждений (ослонений) человеку, то курс антирабического лечения прекращается. В случаях различных нарушений курса антирабических прививок (несоблюдение сроков вакцинации, нарушения последовательности введения препарата и пр.) должно проводиться определение иммунного статуса прививающихся с целью дальнейшей корректировки проводимого специфического лечения [31].

Животное, с которым связан подозрительный на заболевание бешенством человека случай, подлежит изоляции на 10 сут или умерщвлению (в случае агрессивного поведения). Материал от погибшего животного должен быть доставлен в специализированную лабораторию специалистами ветеринарной службы. В целях выявления лиц, подвергшихся риску заражения, проводят подворные (поквартирные) обходы с участием медицинских работников и сотрудников ветеринарных учреждений. Выявленных лиц, подвергшихся риску заражения, направляют на консультацию врача-хирурга, который определяет объем оказания медицинской помощи и лечения, включая постэкспозиционную профилактику.

Обслуживающий больного бешенством персонал должен работать в защитной одежде (халаты, очки, маски и перчатки), особенно при проведении таких процедур, как интубирование, аспирация жидкостей, а также другие процедуры, связанные с контактом со слюной больного. Инструменты после использования для оказания помощи больному бешенством подвергаются обычным режимам дезинфекции. Тела людей, умерших от бешенства, представляют низкий риск распространения инфекции. Рекомендуются раннее захоронение тела умершего от бешенства или его кремация [31].

Бешенство остаётся важной проблемой здравоохранения, требующей внимания практикующих врачей, эпидемиологов, а также продолжения изучения патогенеза и поиска эффективных схем терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. Часть 2. СПб, 2000; 170-4.
2. Климова Е.А., Юшук Н.Д. Бешенство. Инфекционные болезни: национальное руководство. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2009: 888-96.
3. Зверев В. В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология, учебник, том 2. 2016: 316- 21.
4. Колосов А.Е., Романов А.В., Вьялицын А.Г. Оценка опасности заражения бешенством в северных регионах России. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2017; 5-2 (59): 141-5. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.106>
5. Nemaichudha Th., Ugolini G., Wacharapluesadee S. et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5): 498-513.
6. Груздева М.А. Обоснование актуальности специализации патологоанатомов по бешенству. Сборник материалов V съезда патологоанатомов. Челябинск, 2017:10.

7. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Писцов М.Н., Рубцов В.В., Суровяткин А.В., и др. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период 2002–2015 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 3: 27-32.
8. Шабейкин А.А., Зайкова О.Н., Гулюкин А.М. Обзор эпизоотической ситуации по бешенству в Российской Федерации за период с 1991 по 2015 годы. *Ветеринария Кубани*. 2016; 4: 4-6.
9. Никифоров В.В., Малов В.А., Трусова Н.В. Проблема клинико-эпидемиологического обоснования диагноза бешенства на примере клинического наблюдения. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21(4): 211-18.
10. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 1 февраля 2012 г. N 13.
11. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Кареткина Г.Н. Особенности клиники и эпидемиологии бешенства в Москве и Московской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004; (6): 11-5.
12. Plotkin S.A. Rabies. *Clin. Infect. Dis*. 2000; 30(1): 4–12.
13. Human death associated with bat rabies — California, 2003. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2004; 53: 33-5.
14. Human rabies prevention — United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices / S.E. Manning et al. *MMwR*. 2008; 57 (RR-3): 1-28.
15. Kan V.L., Joyce P., Benator D., Agnes K., Gill J., Irmeler M. et al. Risk assessment for healthcare workers after a sentinel case of rabies and review of the literature. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 60(3): 341–8.
16. Gode G.R., Bhide N.K. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet*. 1988; 2: 791.
17. Burton E.C. et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. *Arch. Neurol*. 2005; 62: 873-82.
18. Houff S.A., Burton R.C., Wilson R.W., Henson T.E., London W.T., Baer G.M. et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N. Engl. J. Med*. 1979; 300(11): 603-4.
19. Srinivasan A., Burton E.C., Kuehnert M.J., Rupprecht C., Sutker W.L., Ksiazek T.G. et al. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352(11): 1103-11.
20. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/ru> (updated 11/11/2017)
21. Раичич С.Р., Картавая С.А., Зубарева К.Ю., Симонова Е.Г. Бешенство в Московской области. *Инфекционные болезни*. 2017; 15(S1): 230.
22. Арутюнова И.П., Будкин Е.И., Швец О.М., Ермилов И.В. Бешенство антропоургического типа – проблема больших городов. *Ветеринарная патология*. 2010; (1): 17-20.
23. Мовсесянц А.А. Бешенство: особенности современной эпизоотической и эпидемиологической ситуации в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; (5): 4-5.
24. Информационный сборник статистических и аналитических материалов «Инфекционные заболевания в России» (1913-2009гг.). ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. 2010 год.
25. Информационный сборник «Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2012-2013 гг.». ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. 2014.
26. Новикова И.В., Петрова О.Г. Современные экологические особенности проявления эпизоотического процесса бешенства. *Аграрный вестник Урала*. 2014; (4): 21- 4.
27. Полещук Е.М. Сидоров Г.Н., Ткачев С.Е., Девяткин А.А., Дедков В.Г., Очкасова Ю.В. и др. Эколого-вирусологические особенности эпизоотического процесса бешенства в Центральном-Черноземном районе России. *Ветеринарная патология*. 2013; (2): 101-8.
28. Плотников И.В., Глазунова Л.А. Эпизоотическая ситуация по бешенству животных в Тюменской области. *Вестник АПК Ставрополя*. 2017; (25): 76-80.
29. Малкаров А.М., Годизов П.Х. Эпидемиологические и эпизоотические особенности распространения бешенства. *Известия Горского государственного аграрного университета*. 2017; 54(1): 103-6.
30. Макаров В.В. Бешенство. *Российский ветеринарный журнал*, 2017; (10): 28-34.
31. СП 3.1.7.2627-10 «Профилактика бешенства среди людей» Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 6 мая 2010 года N 54.
32. Нафеев А.А. Риск профессионального заражения зоонозами. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2013; (5): 43-5.
33. Фазылов В.Х., Муртазина Г.Х., Урманчеева Ю.Р., Мингажева Р.И. Диагностика бешенства (клинический случай). *Практическая медицина*. 2014; (7): 121-3.

34. Гербенгаген А.В. Бешенство, актуальные аспекты для оториноларинголога. *Российская оториноларингология*. 2012; (5): 161-3.
35. Wertheim H.F.L., Nguyen T.Q., Nguyen K.A.T., de Jong M.D., Taylor W.R.J., Le T.V. et al. Furious rabies after an atypical exposure. *PLoS Med*. 2009; 6(3): e1000044. doi:10.1371/journal.pmed.1000044
36. Hemachudha T., Wacharapluesadee S. Antemortem Diagnosis of Human Rabies. *Clin. Infect. Dis.*, 2004; 39(7): 1085–6.
37. Milwaukee Protocol, version 4.0 <https://www.cdc.gov.tw/download-file.aspx?fid=F6029F13B31FDC34> (updated 11/11/2017).
38. Инструкция по применению вакцины антирабической культуральной концентрированной очищенной инактивированной сухой, лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения и антирабического иммуноглобулина. Утверждено главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 26.03.2009 г. № 01-11/34-09.

REFERENCES

1. Guide to infectious diseases [Rukovodstvo po infektsionnam boleznyam]/ Ed. Yu.V. Lobzina. Part 2. SPb, 2000: 170-4. (in Russian)
2. Klimova Y.A., Yushchuk N.D. Rabies. *Infectious diseases: national leadership*. [Beshenstvo. Infektsionnye bolezni]. Moscow; GEOTAR-Media; 2009: 888-96. (in Russian)
3. Zverev V.V., Boychenko M.N. *Medical Microbiology, Virology and Immunology, Textbook*. [Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya, I immunologiya], *uchebnik*. Vol. 2, 2016: 316- 21.
4. Kolosov A.Ye., Romanov A.V., V'yalitsyn A.G. Assessment of the risk of infection with rabies in the northern regions of Russia. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017; 5-2 (59): 141-5. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.106> (in Russian)
5. Hemachudha Th., Ugolini G., Wacharapluesadee S. et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2013; 12(5): 498–513.
6. Gruzdeva M.A. Substantiation of the urgency of the specialization of pathologists on rabies. *Collection of materials of the V Congress of Pathologists*. [Obosnovanie aktual'nosti spetsializatsii patologoanatomov po beshenstvu. Sbornik materialov V sezda patologoanatomov]. Chelyabinsk, 2017:10. (in Russian)
7. Onishchenko G.G., Popova A.YU., Yezhlova Ye.B., Demina YU.V., Pakschina N.D., Pistov M.N., Rubtsov V.V., Surovyatkin A.V., et al. The epidemiological situation and the identification of the rabies virus among people in the territory of the Russian Federation in the period 2002-2015. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, 2017; (3): 27-32. (in Russian)
8. Shabeykin A.A., Zaykova O.N., Gulyukin A.M. Overview of the epizootic situation of rabies in the Russian Federation for the period from 1991 to 2015. *Veterinariya Kubani*. 2016; (4): 4-6. (in Russian)
9. Nikiforov V.V., Malov V.A., Trusova N.V. The problem of clinical and epidemiological substantiation of the diagnosis of rabies on the example of clinical observation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2016; 21(4): 211-18. (in Russian)
10. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of February 1, 2012. [Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii ot 1 fevralya]. 2012 g. N 13.
11. Yushchuk N.D., Klimova Ye.A., Karetkina G.N. Features of the clinic and epidemiology of rabies in Moscow and the Moscow region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2004; (6): 11-5. (in Russian)
12. Plotkin S.A. Rabies. *Clin. Infect. Dis*. 2000; 30(1): 4–12.
13. Human death associated with bat rabies — California, 2003. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2004; 53: 33-5.
14. Manning S.E. et al. Human rabies prevention – United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2008; 57 (RR-3): 1-28.
15. Kan V.L., Joyce P., Benator D., Agnes K., Gill J., Irmiler M. et al. Risk assessment for healthcare workers after a sentinel case of rabies and review of the literature. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 60(3): 341–8.
16. Gode G.R., Bhide N.K. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet*. 1988; 2: 791.
17. Burton E.C. et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. *Arch. Neurol*. 2005; 62: 873-82.
18. Houff S.A., Burton R.C., Wilson R.W., Henson T.E., London W.T., Baer G.M. et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N. Engl. J. Med*. 1979; 300(11): 603-4.
19. Srinivasan A., Burton E.C., Kuehnert M.J., Rupprecht C., Sutker W.L., Ksiazek T.G. et al. Transmission of Rabies Virus from an Or-

- gan Donor to Four Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352(11): 1103-11.
20. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/ru> (updated 11/11/2017).
21. Raichich S.R., Kartavaya S.A., Zubareva K.YU., Simonova Ye.G. Rabies in the Moscow region. *Infektsionnye bolezni*. 2017; 15(S1): 230. (in Russian)
22. Arutyunova I.P., Budkin Ye.I., Shvets O.M., Yermilov I.V. Anthropurgic type of rabies is a problem of large cities. *Veterinarnaya patologiya*. 2010; 1: 17-20. (in Russian)
23. Movsesyants A.A. Rabies: features of the modern epizootic and epidemiological situation in Russia. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2011; 5: 4-5. (in Russian)
24. Information collection of statistical and analytical materials "Infectious Diseases in Russia" (1913-2009). FBSU "Hygiene and Epidemiology Center" of Rospotrebnadzor. 2010 year. [Informatsionnyy sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov «Infektsionnye zaboлевaniya v Rossii» (1913-2009gg.). FBUZ «Tsentr gigeny i ehpidemiologii» Rospotrebnadzora]. 2010 god. (in Russian)
25. Information collection "Infectious morbidity in the Russian Federation in 2012-2013". FBUZ "Center for Hygiene and Epidemiology" of Rospotrebnadzor. 2014. [Informatsionnyy sbornik «Infektsionnaya zabolevaemost' v Rossiyskoy Federatsii v 2012-2013gg.». FBUZ «Tsentr gigeny i ehpidemiologii» Rospotrebnadzora. 2014. (in Russian)
26. Novikova I.V., Petrova O.G. Modern ecological features of the epizootic process of rabies. *Agrarnyy vestnik Urala*. 2014; 4: 21- 4. (in Russian)
27. Poleshchuk Y.M., Sidorov G.N., Tkachev S.Y., Devyatkin A.A., Dedkov V.G., Ochkasova Yu.V. et al. Ecological and virological features of epizootic rabies in the Central Black Earth region of Russia. *Veterinarnaya patologiya*. 2013; (2): 101-8. (in Russian)
28. Plotnikov I.V., Glazunova L.A. Epizootic situation of animal rabies in the Tyumen region. *Vestnik APK Stavropol'ya*. 2017; 25: 76-80. (in Russian)
29. Malkarov A.M., Godizov P.K. Epidemiological and epizootic features of the spread of rabies. *Izvestiya Gorskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2017; 54 (1): 103-6. (in Russian)
30. Makarov V.V. Rabies. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal*. 2017; 1: 28-34. (in Russian)
31. SP 3.1.7.2627-10 "Prevention of rabies among people" Approved by the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of May 6, 2010 No. 54. SP 3.1.7.2627-10 ["Profilaktika beshenstva sredi lyudej" Utverzhdeny postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federatsii ot 6 maya 2010 goda N 54].
32. Nafeyev A.A. Risk of occupational exposure to zoonoses. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2013; (5): 43-5. (in Russian)
33. Fazylov V.K., Murtazina G.K., Urmancheyeva Yu.R., Mingazheva R.I. Diagnosis of rabies (clinical case). *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (7): 121-3. (in Russian)
34. Gerbengagen A.V. Rabies, topical aspects for otorhinolaryngologist. *Rossiyskaya otorinolaryngologiya*. 2012; (5): 161-3. (in Russian)
35. Wertheim H.F.L., Nguyen T.Q., Nguyen K.A.T., de Jong M.D., Taylor W.R.J., Le T.V. et al. Furious rabies after an atypical exposure. *PLoS Med*. 2009; 6(3): e1000044. doi:10.1371/journal.pmed.1000044
36. Hemachudha T., Wacharapluesadee S. Antemortem Diagnosis of Human Rabies. *Clin. Infect. Dis*. 2004; 39(7): 1085–6.
37. Milwaukee Protocol, version 4.0 <https://www.cdc.gov.tw/download-file.aspx?fid=F6029F13B31FDC34> (updated 11/11/2017)
38. Instructions for the use of the rabies culture concentrate concentrate purified purified inactivated dry, lyophilizate for the preparation of a solution for intramuscular administration and anti-rabies immunoglobulin. [Instruktsiya po primeneniyu vaksiny antirabicheskoy kul'tural'noy kontsentrirrovannoy ochishchennoy inaktivirovannoy sukhoy, liofilizata dlya prigotovleniya rastvora dlya vnutrimyshechnogo vvedeniya i antirabicheskogo immunoglobulina]. Utverzhdeno glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachem RF G.G. Onishhenko 26.03.2009 g. № 01-11/34-09. (in Russian)

Поступила 30.01.2018

Принята в печать 05.02.2018

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

ОБМЕН ОПЫТОМ

© САВИЛОВ Е.Д., ШУГАЕВА С.Н., 2017

УДК 616.9-036.22:614.47

Савилов Е.Д.^{1,2}, Шугаева С.Н.^{1,3}

ФАКТОР РИСКА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

¹ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 664079, г. Иркутск, Россия, м/р-н Юбилейный, д. 100;

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, Россия, ул. Тимирязева, д. 16;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, Россия, ул. Красного Восстания, д. 1

В клинико-эпидемиологических исследованиях широко используется категория «фактор риска». К настоящему времени опубликовано большое количество прикладных исследований по частным характеристикам факторов риска при отдельных нозологических формах. Вместе с тем публикаций обобщающего характера, касающихся теоретических основ этой эпидемиологической категории, очень мало. В связи с этим целью настоящего сообщения является теоретическое представление и обоснование применения в эпидемиологических исследованиях категории «фактор риска». Авторами дано эпидемиологическое определение этого термина: фактор риска – это какое-либо свойство или особенность человеческой популяции, какое-либо воздействие на неё, повышающее вероятность негативного влияния на заболеваемость и/или её следствия, на распространённость какого-либо эпидемиологического явления. В статье рассматриваются основные варианты группировки факторов риска и их детализация по различным классифицирующим признакам (факторы внешнего и внутреннего воздействия, управляемые и неуправляемые факторы). Показана необходимость изучения комплексного воздействия факторов риска, особенно при сочетанных и/или коморбидных заболеваниях. Авторами дана эпидемиологическая трактовка сопряжённым с фактором риска понятиям: «детерминанта риска» и «маркер риска», обозначены области корректного применения этих терминов в клинико-эпидемиологических исследованиях. Внесено предложение об использовании термина «детерминанта риска» только в тех случаях, когда исследуемый фактор имеет высокую степень доказательности причинно-следственной связи с изучаемым событием и не оспаривается другими специалистами. Приведены примеры подмены понятий «фактор риска» и «маркер риска». Обозначены ситуации, при которых в клинико-эпидемиологических исследованиях происходит маскирование реальных факторов риска. В заключение авторами сделан вывод о доказательном уровне обозначения и выявления факторов риска как необходимом условии успешности противоэпидемических мероприятий и принятия адекватных управленческих решений в системе эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: эпидемиология; риск; фактор риска; детерминанта риска; маркер риска.

Для цитирования: Савилов Е.Д., Шугаева С.Н. Фактор риска: теория и практика применения в эпидемиологических исследованиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(6): 306-310. DOI: 10.17816/EID41001

Savilov E.D.^{1,2}, Shugaeva S.N.^{1,3}

RISK FACTOR: THEORY AND PRACTICE IN THE APPLICATION IN EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

¹Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Education, Irkutsk, 664049, Russia;

²Scientific Center of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, 664003, Russia;

³Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Russia

The category “risk factor” is widely used in the clinical epidemiological studies. To date, a large number of applied studies on the specific characteristics of risk factors for individual nosological forms has been published. At the same time, there is a minimum of publications concerning dealing with a general pattern concerning the theoretical basis for the application of this epidemiological category. In connection with this, the purpose of this report is the theoretical presentation and justification for the use in the epidemiological studies of the category “risk factor”. The authors give an epidemiological definition to this term. The risk factor is any property or feature of the human population, any impact on it, which increases the probability of a negative effect on the incidence and/or its consequences on the prevalence of any epidemiological phenomenon. The article considers the main variants of grouping risk factors and their detailing by various classification criteria (external and internal factors, managed and unmanaged factors). The need to study the complex impact of risk factors, especially in combination and/or comorbidity diseases, is shown. The authors gave an epidemiological interpretation of the risk-related

Для корреспонденции: Савилов Евгений Дмитриевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. эпидемиологии и микробиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, гл. науч. сотр. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», E-mail: savilov47@gmail.com

concepts: “risk determinant” and “risk marker”, the areas of correct application of these terms in clinical epidemiological studies are indicated. A proposal was made to use the term “determinant of risk” only in those cases when the investigated factor has a high degree of evidence of causality with the event being studied and is not disputed by other specialists. Examples of the substitution of the concepts “risk factor” and “risk marker” are given. There is marked the situation in which clinical and epidemiological studies mask real risk factors. In conclusion, the authors indicate to the evident level of designation and identification of risk factors as a necessary condition for the success of anti-epidemic measures and the adoption of adequate management decisions in the epidemiological surveillance system.

Key words: *epidemiology; risk; risk factor; risk determinant; risk marker.*

For citation: Savilov E.D., Shugaeva S.N. Risk factor: theory and practice in the application in epidemiological studies. (*Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal*). 2017; 22(6):306-310. (In Russian). DOI: 10.17816/EID41001

For correspondence: *Evgeny D. Savilov*, MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology of the Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Education, Irkutsk, 664049, Russian Federation; Chief researcher of the Scientific Center of Family Health and Human Reproduction of the Scientific Center of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, 664003, Russian Federation. E-mail: savilov47@gmail.com

Informarion about authors:

Savilov E.D., <http://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Shugaeva S.N., <http://orcid.org/0000-0002-3660-9278>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.02.2018

Accepted 05.02.2018

Неразрывно связанные друг с другом понятия «риск» и «фактор риска» присутствуют во всех сферах жизнедеятельности общества и буквально пронизывают многие области научного познания. Концепция риска положена в основу экономики и страхового дела, значимое место занимает в политологии, правоведении, психологии, математике, медицине и во многих других областях науки и практики, а также широко используется в обществе среди самых обширных слоёв населения.

Исходя из направленности настоящего сообщения, оставим в стороне анализ общенаучного понимания категории «риск» и ограничимся лишь его определением. В общефилософском понимании (в онтологическом смысле) риск – это возможность наступления известных нам событий или явлений в будущем, которых пока ещё нет [1]. В наиболее обобщённом виде под риском обычно понимается вероятность какого-либо неблагоприятного события. И это лишь два наиболее ёмких из существующих многочисленных определений, которыми можно и ограничиться.

В прикладных исследованиях более широкое применение находит такая соподчинённая с риском категория, как «фактор риска». Тем не менее в эпидемиологической науке при наличии массы прикладных изысканий по частным характеристикам факторов риска при отдельных нозологических формах имеется минимум публикаций обобщающего характера, касающихся их теоретических основ. Пожалуй, единственной крупной попыткой такого рода стала монография Б.Л. Черкасского «Риск в эпидемиологии» (2007 г.) [2].

Однако за годы, прошедшие с момента опубликования указанного труда, произошли значительные сдвиги в методологии, интерпретации и оценке факторов риска в этой дисциплине. Более того,

указанная монография никак не касается рисков в эпидемиологии неинфекционных болезней, и это понятно, ибо лишь проект паспорта современной эпидемиологии, включающий в себя два раздела (эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний), появился только в 2009 г. [3]. Всё это повлекло за собой необходимость по-новому взглянуть на обоснование понятия «фактор риска» в эпидемиологии и его место в такой более общей категории, как риск в эпидемиологии.

С учётом вышеизложенного целью настоящего сообщения является представление и обоснование применения в эпидемиологических исследованиях категории «фактор риска».

Определение фактора риска

В эпидемиологическом словаре Дж. М. Ласта (2009 г.) рассматриваемая нами категория представлена следующим образом: «Фактор риска – аспект поведения человека или образа жизни, экспозиция условиями среды или врождённая, или унаследованная особенность, которые, как известно из эпидемиологических данных, связаны с состоянием, относящимся к здоровью, которое считается важным предотвратить» [4]. Более лаконичным и менее расплывчатым является медицинское определение фактора риска, сформулированное экспертами ВОЗ: фактор риска – это какое-либо свойство или особенность человека, или какое-либо воздействие на него, повышающее вероятность развития болезни или травмы [5].

Приведённое общемедицинское определение фактора риска характеризует организменный уровень обобщений, и для его перевода на уровень популяционный достаточно лишь заменить соответствующие категории («человек» и «болезнь» на «население» и «заболеваемость»). Кроме этого,

необходимо исключить из описания слово «травма», ибо при переходе на популяционный уровень обобщений эта категория будет «поглощена» предметной областью эпидемиологии.

После соответствующих «манипуляций» для приближения рассматриваемого определения к эпидемиологической трактовке приведённое выше определение экспертов ВОЗ можно представить следующим образом:

Фактор риска – это какое-либо свойство или особенность человеческой популяции, какое-либо воздействие на нее, повышающее вероятность негативного влияния на заболеваемость и/или её следствия, на распространённость какого-либо эпидемиологического явления [6].

Близкие определения фактора риска в эпидемиологии приводятся и в ряде других учебных и справочных изданий [7, 8]. Рассматривая основные определения термина «фактор риска», следует чётко разграничить его понимание от такой родственной ему, но более крупной категории, как «риск». Риск (в любом его смысловом значении) реализуется посредством воздействия на объект различных условий, обстоятельств, параметров, объединённых термином «фактор риска», другими словами – фактор риска есть инструмент риска. В этом и состоит кардинальное отличие этих двух соподчинённых категорий, которые тем не менее достаточно часто не различают и некорректно используют как синонимы.

Детерминанта риска и маркер риска

При оценке факторов риска в медицинских исследованиях весьма часто встречаются термины «детерминанта риска» и «маркер риска», нередко определяемые авторами публикаций как синонимы фактора риска. Однако использование этого синонимического ряда некорректно, и только понятие «детерминанта риска» может быть в достаточной редких случаях соотнесено с фактором риска, а маркер риска является самостоятельной эпидемиологической категорией.

«Детерминанта» (от греч. *determinans, -ntis* – определяющий) общепризнанно трактуется как любая причина или условие последующего события и, на наш взгляд, входит в некое противоречие со смыслом слова «риск» (вероятность). Для устранения неоднозначного толкования этих терминов мы предлагаем использовать выражение «детерминанта риска» только в случаях, когда исследуемый фактор имеет высокую степень доказательности причинно-следственной связи с изучаемым событием и не оспаривается другими специалистами. Иными словами, детерминанта как синоним фактора риска может быть корректным обозначением, если доказательность какого-либо факта лишь ненамного уступает функциональной связи, то есть находится приблизительно на уровне

не тезиса «Волга впадает в Каспийское море...».

В отличие от детерминанты риска, в различении понятий «маркер риска» и «фактор риска» чаще допускаются ошибки в отечественных научных публикациях клинического плана, в которых обсуждаются какие-либо параметры, принимаемые авторами за факторы риска.

В отношении одних переменных обозначение их как факторов риска не вызывает каких-либо проблем (повышенное артериальное давление, никотиновая зависимость, отсутствие вакцинации и т. д.). При других обстоятельствах возможно маскирование истинного фактора риска, и анализу подвергается не сам фактор, а его маркер (от франц. *marquer* – делать пометы, замечать), которым может служить какой-либо параметр, прямо или косвенно связанный с фактором риска. В одном случае фактор риска может быть его (маркера) составной частью. Простейший пример: анализируется такой показатель, как бедность (маркер риска!), а реальным фактором риска является несбалансированное питание. Или, в другом случае, анализу подвергается какая-либо отдельная, возможно, косвенная характеристика существующего фактора риска, служащая его меткой (маркером). Условный пример: у детей, которые не завтракают дома, успеваемость значительно уступает по отношению к её уровню у остальных учащихся. Однако при таком подходе установлен только маркер, индикатор неблагополучия, а реальные факторы риска, скорее всего, находятся в зоне участия родителей в образовательном процессе детей, организации режима дня ребенка и т. д.

Безусловно, выявление маркеров риска – очень важная, но промежуточная задача аналитической работы, предшествующая раскрытию факторов, действительно нуждающихся в предотвращении их влияния.

Учитывая важность этой задачи, вновь возвращаемся к такому весьма распространённому в эпидемиологических исследованиях примеру, как анализ бедности, обозначив её в этот раз как низкий уровень финансовой обеспеченности (на макроуровне – дотационный бюджет), традиционно отмечаемый в медицине как фактор риска многих заболеваний. Но низкий доход сам по себе на здоровье человека не влияет. Бедность ассоциируется с несоблюдением норм рационального и безопасного питания, ограничивает возможность полноценного отдыха или сезонной перемены мест жительства, резко снижает комфортность, доступность медицинских услуг и т. д., в итоге значительно повышая вероятность реализации реальных факторов риска здоровью. Следовательно, этот признак следует отнести к маркерам (меткам) риска, а факторами риска будут служить уже другие параметры, характерные для конкретных нозоформ.

То же утверждение касается уровня образования «ниже среднего» как вероятного условия низкой медицинской активности, недостаточной гигиенической грамотности, большей приверженности нездоровому образу жизни и пр.

Основные принципы группировки факторов риска

Все факторы риска традиционно разделяют на две большие основные группы: негативные эффекты внешнего воздействия (окружающая среда) и факторы «человека» (внутреннее воздействие).

Факторы внешнего воздействия. Под внешним воздействием в данном контексте понимают влияние на индивидуума, части или всего сообщества каких-либо параметров (явлений, объектов) окружающей среды – совокупности взаимосвязанных природных, техногенных и социальных объектов, явлений и процессов, внешних по отношению к человеку, с которыми он находится в прямых или косвенных взаимоотношениях.

Природные факторы оказывают выраженное и детально описанное влияние на формирование общественного здоровья, в связи с чем не нуждаются в дополнительных обоснованиях этого воздействия.

Очевидно, что природные экосистемы находятся под довлеющей нагрузкой хозяйственной или иной деятельности человека, формируя мощный по объёму и степени воздействия суммарный блок антропогенных и природных факторов риска здоровью за счёт масштабного охвата значительной части населения. В связи с этим стоит упомянуть о формирующемся в последние годы новом глобальном факторе риска – техногенном загрязнении окружающей среды, которое помимо непосредственного влияния на природные экосистемы и соматическую патологию оказывает опосредованное воздействие и на негативные проявления эпидемического процесса [9].

Социальные факторы эпидемиологического риска – это все условия (явления и т. д.), порождаемые совместной деятельностью людей как членов общества и повышающие вероятность негативного влияния на заболеваемость населения и/или её следствия. Практически невозможно переоценить значимость факторов социальной среды в формировании «нездоровья» популяции, к коей принадлежим мы все. И здесь уместно сослаться на профессора Ю.П. Лисицына, который отмечает, что вклад социальных факторов в ухудшение здоровья населения большинством специалистов определяется на уровне 50% [10].

Социальная среда обладает многоплановой структурой. Крайние формы её проявления традиционно определяют как макросреду и микросреду. Макросреда – это общественные институты (здра-

воохранение, образование и др.), экономика, общественная культура и сознание, классы и социальные слои, нации, государственно-политические и другие организации. Микросреда – семья, различные виды коллективов (школьные, трудовые, спортивные, криминальные и т. д.), то есть все «близкие» индивидууму малые социальные группы. Примером микросоциумных факторов риска может служить рискованное поведение, макросоциумных – явные или скрытые дисфункции общественных институтов, в частности, ограниченный доступ к оказанию качественной медицинской помощи. Вместе с тем существует множество факторов, проявляющихся как в макро-, так и в микросоциуме.

Эндогенные (организменные, внутренние) факторы риска – это наследственно обусловленные или приобретённые какие-либо свойства, особенности строения, функции или метаболизма, способствующие повышенной вероятности развития заболеваний на организменном уровне.

Эндогенные факторы риска принимают участие в патогенезе инфекционных и подавляющего большинства неинфекционных болезней, выполняя значимую роль в формировании объекта риска – восприимчивого организма.

Обсуждаемые в этом разделе факторы риска разделяют также на функциональные, метаболические и анатомические. Все они, безусловно, связаны между собой причинно-следственными связями от макро- до микроуровня, в конечном итоге реализуя постулат: одного без другого не бывает. В роли пускового фактора может выступить любое звено или их сочетание. Изменение функции может повлечь за собой включение дисметаболических и структурных аномалий, и, наоборот, нарушение метаболизма какого-то вещества приводит к изменению функции органа или системы, вызывая в результате структурные деформации.

Следующий принцип деления факторов риска разграничивает их на *неуправляемые* и *управляемые* и, следовательно, неизменяемые и изменяемые. К неуправляемым факторам внешнего воздействия в первую очередь относятся природные силы и явления – нам не дано вмешиваться в силу ветра, повлиять на смену времён года, контролировать солнечную активность и т. д. Управляемые (модифицируемые) факторы – это те, степень влияния которых может быть снижена, а в идеале – ликвидирована за счёт медицинского и немедицинского воздействия.

Отдельного рассмотрения требует *комплексность воздействия факторов риска*. Понятно, что значительно более выраженное влияние на заболеваемость и/или её следствия оказывает суммированный эффект нескольких факторов риска, чем изолированное действие каждого из них. В качестве примера рассмотрим показатели вероят-

ности развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение 8-летнего периода у мужчин в возрасте 40 лет. Некурящие мужчины, как правило, имеют низкий уровень холестерина в крови и низкие показатели систолического давления и, соответственно, относятся к группе низкого риска развития заболевания. Риск увеличивается в два–пять раз, когда каждый из указанных факторов присутствует по отдельности. Но когда все три фактора действуют одновременно, абсолютный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний почти в три раза превышает сумму рисков, связанных с отдельными факторами [8].

Ещё одним демонстративным примером комплексного воздействия различных факторов риска служит сочетанная патология и/или коморбидность инфекционных и неинфекционных заболеваний [11, 12]. В связи с этим становится очевидным, что в настоящее время требуется переход от концепции оценки отдельных факторов риска к концепции комплексной оценки суммарного риска, которая и должна определять тактику профилактических мероприятий на индивидуальном и популяционном уровнях.

Заключение

Изучение факторов риска на популяционном уровне – ключевая и неотъемлемая составляющая анализа эпидемиологического риска, являющегося базовой концепцией эпидемиологии. Выявление факторов риска, оценка условий их реализации в значимой мере определяют успешность противоэпидемических мероприятий, а дизайн исследований должен обеспечивать высокий уровень доказательности угроз здоровью и служить основой для принятия адекватных управленческих решений в сфере эпидемиологического надзора.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наумова Т.В. Методологическое значение философских категорий в понимании сущности риска. *Научный вестник МГТУ ГА*. 2012; 182: 52–7.
2. Черкасский Б.Л. *Риск в эпидемиологии*. М.; Практическая медицина; 2007.
3. Покровский В.И., Далматов В.В., Стасенко В.Л., Брико Н.И., Ботвинкин А.Д., Бруснина Е.Б. и др. Проект паспорта научной специальности 14.00.30. – «Эпидемиология». *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; (5): 53–6.
4. Ласт Дж. М., ред. *Эпидемиологический словарь*. 4-е изд.: пер. с англ. Москва; 2009.
5. ВОЗ. *Вопросы здравоохранения. Факторы риска*. Available et: http://www.who.int/topics/risk_factors/.
6. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 6 (97): 73–8.

7. Шкарин В.В., Благодарова А.С. *Термины и определения в эпидемиологии*. Нижний Новгород; Издательство НГМА; 2010.
8. Брико Л.П., Зуева Л.П., Покровский В.И., Сергиев В.П., Шкарин В.В. *Эпидемиология*. М.; МИА; 2013.
9. Савилов Е.Д. Техногенное загрязнение окружающей среды – новый фактор риска инфекционной патологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011; (2): 4–8.
10. Лисицын Ю.П., Улумбекова Г.Э. *Общественное здоровье и здравоохранение*. М.; ГОЭТАР-Медиа; 2013.
11. Шкарин В.В., Благодарова А.С. *Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций*. Нижний Новгород; Издательство НижГМА; 2017.
12. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; (4): 66–75.

REFERENCES

1. Naumova T.V. Methodological value of philosophical categories in a comprehension of essence of risk. *Nauchnyy vestnik MGTU GA*. 2012; 182: 52–7. (in Russian)
2. Cherkasskiy B.L. *Risk in Epidemiology. [Risk v epidemiologii]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2007. (in Russian)
3. Pokrovskiy V.I., Dalmatov V.V., Stasenko V.L., Briko N.I., Botvinkin A.D., Brusnina E.B. et al. Draft of the passport of scientific specialty 14.00.30. “Epidemiology”. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2009; 5: 53–6. (in Russian)
4. Last J. M., ed. *A Dictionary of Epidemiology*. 4th Ed. New York: Oxford University Press; 2001.
5. WHO. *Health care questions. Risk factors*. Available et: http://www.who.int/topics/risk_factors/
6. Shugaeva S.N., Savilov E.D. Risk in epidemiology: terminology, main definitions and systematization of concepts. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2017; 6 (97): 73–8. (in Russian)
7. Shkarin V.V., Blagodarova A.S. Terms and definitions in epidemiology. [Terminy i opredeleniya v epidemiologii]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 2010. (in Russian)
8. Briko L.P., Zueva L.P., Pokrovskiy V.I., Sergiev V.P., Shkarin V.V. *Epidemiology [Epidemiologiya]*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
9. Savilov E.D. Technogenic environmental pollution – new risk factor of infectious pathology. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2011; 2: 4–8. (in Russian)
10. Lisitsyn Yu.P., Ulumbekova G.E. *Public health and health care. [Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie]*. Moscow: GOETAR-Media; 2013. (in Russian)
11. Shkarin V.V., Blagodarova A.S. *Epidemiological features of the combined infections. [Epidemiologicheskie osobennosti sochetannykh infektsiy]*. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2017. (in Russian)
12. Savilov E.D., Kolesnikov S.I., Briko N.I. Comorbidity in epidemiology is a new trend in researches of public health. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; 4: 66–75. (in Russian)

Поступила 03.02.2018

Принята в печать 05.02.2018

Сведения об авторах:

Шугаева Светлана Николаевна, доктор мед. наук, зав. каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; вед. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, E-mail: Shugaeva_s@mail.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:579.842.15]-053.2-036.88-02-078

Паркина Н.В., Сакалкина Е.В., Гусева А.Н., Кулешов К.В., Ольнева Т.А., Гоптарь И.А., Домонова Э.А., Матосова С.В., Сильвейстрова О.Ю., Хромова Н.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А.

ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ У ДЕТЕЙ В ОЧАГЕ ГРУППОВОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ШИГЕЛЛЁЗОМ

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Россия, ул. Новогиреевская, д. 3а

В доме инвалидов для детей с тяжёлой патологией нервной системы на фоне вспышки шигеллёза у 42 пострадавших, вызванного *Shigella flexneri* 2a, были отмечены 4 летальных исхода среди детей, госпитализированных в одно из отделений инфекционного стационара.

Цель работы – проведение расширенной этиологической диагностики среди пострадавших и оценка возможной роли выявленных патогенов в развитии летальных исходов. Этиологическая диагностика проводилась с применением методов амплификации нуклеиновых кислот и бактериологических методов исследований. Для характеристики патогенов наряду с фенотипическими методами использовали методы макрорестрикционного анализа с разделением продуктов рестрикции в пульсирующем электрическом поле (PFGE), полногеномного (next-generation sequencing – NGS) и сэнгеровского секвенирования.

Эпидемиологические данные и результаты лабораторных исследований позволили рассматривать в качестве наиболее вероятной причины летальных исходов у пострадавших генерализованную HSV-1-инфекцию (*Herpes simplex virus* – вирус простого герпеса 1-го типа).

Ключевые слова: HSV-1; инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП); шигеллёз.

Для цитирования: Паркина Н.В., Сакалкина Е.В., Гусева А.Н., Кулешов К.В., Ольнева Т.А., Гоптарь И.А., Домонова Э.А., Матосова С.В., Сильвейстрова О.Ю., Хромова Н.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А. Изучение этиологии заболеваний с летальными исходами у детей в очаге групповой заболеваемости шигеллёзом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(6): 311-319. DOI: 10.17816/EID41010.

Parkina N.V., Sakalkina E.V., Guseva A.N., Kuleshov K.V., Olneva T.A., Goptar I.A., Domonova E.A., Matosova S.V., Silveystrova O.Yu., Khromova N.A., Podkolzin A.T., Shipulin G.A.

ENHANCED INVESTIGATION OF ETIOLOGY OF DISEASES DURING THE SHIGELLOSIS OUTBREAK WITH FATAL OUTCOMES AMONG CHILDREN

Central Research Institute for Epidemiology, 3A, Novogireyevskaya str., Moscow, 111123, Russia

The outbreak of shigellosis caused by *Shigella. flexneri* 2a which affected a total of 42 persons was revealed by epidemiological analysis and microbiological testing in a nursing home for disabled children with a severe pathology of the nervous system. At the same time, four fatal cases among children were registered. The main purpose of our study was to perform an enhanced investigation to find potentially novel etiological agent among affected persons especially in cases with fatal outcome. We applied a broad range of commercial kits based on the nucleic acid amplification techniques as well as bacteriological methods for etiological diagnosis. Additionally, several *S. flexneri* 2a isolates and revealed bacterial pathogens were subjected to pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and Whole Genome Sequencing (WGS) for expanded genetic characterization as well as demonstration of their clonality and the presents/absence of unusual pathogenic determinants. Genetic relationship between viral pathogens was characterized by Sanger sequencing of phylogenetically informative regions.

Epidemiological data and lab testing allowed considering the generalized herpes simplex virus type 1 infection (HSV-1) to be a possible cause of fatal cases.

Key words: shigellosis; healthcare-associated infections (HAIs); herpes simplex virus type 1 (HSV-1).

For citation: Parkina N.V., Sakalkina E.V., Guseva A.N., Kuleshov K.V., Olneva T.A., Goptar I.A., Domonova E.A., Matosova S.V., Silveystrova O.Yu., Khromova N.A., Podkolzin A.T., Shipulin G.A. Enhanced investigation of etiology of diseases during the shigellosis outbreak with fatal outcomes among children. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal). 2017; 22(6): 311-319. (In Russian). DOI: 10.17816/EID41010.

For correspondence: Alexander T. Podkolzin, Doctor of Medical Sciences, Head laboratory of Enteric Diseases Molecular Diagnostics and Epidemiology «Federal Budget Institute of Science Central Research Institute for Epidemiology», 111123, Novogireyevskaya St. 3A, Moscow, Russia. E-mail: apodkolzin@pcr.ru

Information about authors:

Parkina N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3948-1385>

Sakalkina E.V. <https://orcid.org/0000-0003-4182-0585>

Guseva A.N. <https://orcid.org/0000-0002-7199-6103>

Для корреспонденции: Подколзин Александр Тихонович, доктор мед. наук, зав. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, e-mail: apodkolzin@mail.ru

Kuleshov K.V. <https://orcid.org/0000-0002-5238-7900>
Olneva T.A. <https://orcid.org/0000-0002-4821-7992>
Goptar I.A. <https://orcid.org/0000-0002-7445-8044>
Domonova E.A. <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>
Matosova S.V. <https://orcid.org/0000-0001-5158-1755>
Silvestrova O.Yu. <https://orcid.org/0000-0001-8412-9765>
Khromova N.A. <https://orcid.org/0000-0003-2550-4793>
Podkolzin A.T. <https://orcid.org/0000-0002-0044-3341>
Shipulin G.A. <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Received 29.01.2018

Accepted 05.02.2018

Введение

Летальные исходы в очагах групповой заболеваемости диарейными инфекциями являются экстраординарным событием, требующим детального изучения всех возможных факторов риска их развития. Эти факторы могут быть обусловлены как уникальными свойствами патогена, вызвавшего вспышку, так и иметь совершенно иную природу, требующую расширенного анализа лабораторных и эпидемиологических данных.

Представленное наблюдение иллюстрирует возможность сочетания внебольничной вспышки кишечной инфекции с внутрибольничной инфекцией, ассоциированной с развитием летальных исходов у пострадавших.

Материалы и методы

Описание очага. Фоновая вспышка развилась в детском доме-интернате для детей с тяжёлой врождённой патологией центральной нервной системы (ЦНС). Первый случай заболевания зарегистрирован 24.07.2016 г. В период до 11.08.2016 г. заболел 31 ребенок и 11 сотрудников интерната. Были госпитализированы 23 ребенка. Изоляты *S. flexneri 2a* выявлены у 15 детей (всего пострадавших – 31 ребёнок), и ДНК *Shigella spp./EIEC* (энтероинвазивные *E. coli*) – в фекалиях 23 из 27 обследованных детей. В период с 24.07.2016 г. по 11.08.2016 г. пострадавших госпитализировали в инфекционное отделение районной муниципальной больницы, после 13.08.2016 г. пациентов перевели в областную больницу.

Четыре ребёнка, у которых впоследствии наступил летальный исход, были госпитализированы в инфекционное отделение районной муниципальной больницы в период с 27.07.2016 г. по 03.08.2016 г. Трое из них (P1, P2 и P4) находились в одной палате, пациент P3 в отдельном боксе (рис. 1).

Все умершие пациенты имели в качестве основного заболевания тяжёлую неврологическую патологию (органические поражения головного мозга, врождённые пороки развития ЦНС). Прижизненно, на основании записей в историях болезней, у данных пациентов были верифицированы разные

ведущие клинические синдромы, определявшие тяжесть их состояния (табл. 1).

Лабораторные исследования. Для установления этиологии вспышки кишечной инфекции использовали бактериологическую диагностику и набор реагентов Amplisens® ОКИ скрин-FL. Идентичность штаммов *S. flexneri 2a* оценивали с применением метода макрорестрикционного анализа с разделением продуктов рестрикции в пульсирующем электрическом поле (PFGE) с использованием эндонуклеаз рестрикции *XbaI* и *NotI*, использованием стандартных протоколов Международной сети по надзору за кишечными инфекциями PulseNet (<http://www.pulsenetinternational.org/>).

Для характеристики генетических детерминант факторов вирулентности изолятов *S. flexneri 2a*, а также определения филогенетических отношений с ранее секвенированными геномами проводили полногеномное секвенирование. ДНК-библиотеки готовили с применением набора реагентов Nextera («Illumina», США) с последующим секвенированием на приборе MiSeq («Illumina», США) в виде парно-концевых прочтений 2 × 250 п.о. В качестве геномов для сравнения использовалась выборка из 354 изолятов *S. flexneri* различных серотипов (Xv, X, 2a, 2b, 1b, 3a, 4av, Y, 3b, 4a, 1a, Yv, 1c, 1c, 4bv, 5b, 5a, 4b, 1cv), которые были ассоциированы со случаями дизентерии в различных регионах мира на протяжении 1913–2011 гг. [1]. Филогенетический анализ базировался на определении матрицы высококачественных единичных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) путём картирования нуклеотидных прочтений каждого из геномов на референс-геном *S. flexneri 2a str. 301*, согласно ранее разработанному алгоритму анализа [2]. Полученную SNP-матрицу использовали для последующей реконструкции филогенетического дерева с использованием пакета программ PhyML v 3 методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood tree).

Оценка идентичности изолятов патогенов вирусной природы проводилась с применением методик секвенирования по Сэнгеру информатив-

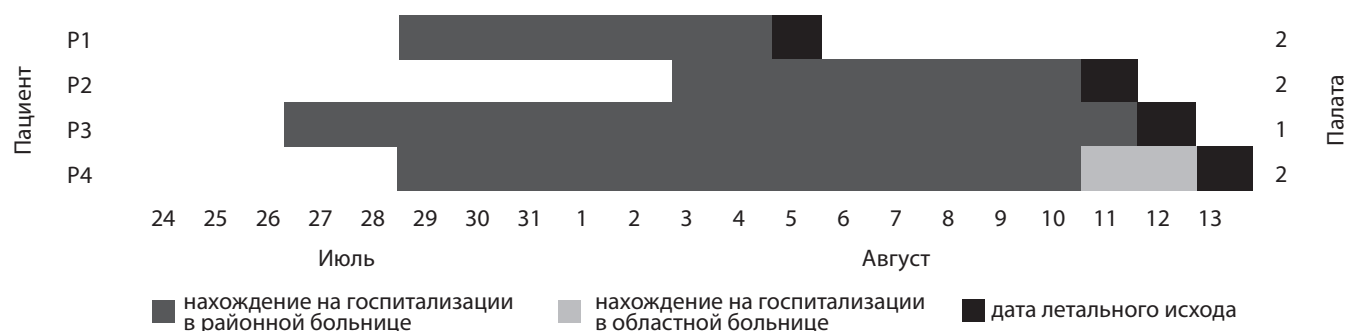


Рис. 1. Сроки госпитализации, развития летальных исходов и расположение в палатах отделения четырёх умерших детей.

ных для филогенетического анализа участков их генома.

Для исследования аутопатов от умерших пациентов наряду с культуральной диагностикой использовали следующие наборы реагентов: АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL (№ ФСР 2010/09502 от 15.05.2012); АмплиСенс® Enterovirus-FL (№ ФСР 2008/02264 от 29.07.2014); АмплиСенс® HSV I, II-FL (№ ФСР 2007/00827 от 18.11.2011); АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL (№ ФСР 2009/05010 от 12.10.2012); АмплиСенс® Legionella pneumophila-FL (№ ФСР 2010/07097 от 18.11.2011); АмплиСенс® Listeria monocytogenes-скрин/монитор-FL (№ РЗН 2015/3111 от 18.09.2015); АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL (№ ФСР 2012/13998 от 29.10.2012); АмплиСенс® N. meningitidis/H. influenzae/S. pneumoniae-FL (№ ФСР 2011/12380 от 25.11.2011); АмплиСенс® Salmonella typhi-FL (№ ФСР 2010/07826 от 18.11.2011); АмплиСенс® Vibrio cholerae-FL (№ ФСР 2011/11139 от 04.05.2012); АмплиСенс® Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis-FL (№ ФСР 2010/07830 от 18.11.2011); АмплиСенс® ОКИ скрин-FL (№ ФСР 2008/02265 от 17.11.2011); АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL (№ ФСР 2011/11258 от 22.07.2011); Ам-

плиСенс® Эшерихиозы-FL (№ ФСР 2010/07977 от 18.11.2011); АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL (№ РЗН 2013/879 от 12.07.2013); АмплиСенс® MDR MBL-FL (№ РЗН 2013/729 от 01.07.2013); методики выявления генов карбапенемаз (MDR Ab-OXA) и бета-лактамаз расширенного спектра (MDR ESBL CTX-M), C. difficile ТОКСИН А+В Тест («Novamed», Израиль) (РУ № ФСЗ 2011/09636).

Для выявления возможной внутрибольничной циркуляции патогенов проведено исследование назогастральных зондов и препарата, использовавшегося для энтерального питания детей, смывов с посуды, поверхностей столов, тумбочек, пеленальных столов, стен, спинок кроватей, дверных ручек, смесителей, ручек телефонов, клавиатур.

Результаты

Анализ антибиотикорезистентности и молекулярно-генетическое субтипирование изолятов S. flexneri 2a. Исследуемые изоляты имели резистентность к цефотаксиму, норфлоксацину, цефуроксиму, ципрофлоксацину, ампициллину, налидиксовой кислоте, стрептомицину, тетрациклину (спектр по EUCAST и/ или CLSI).

Девять исследованных изолятов *S. flexneri 2a*

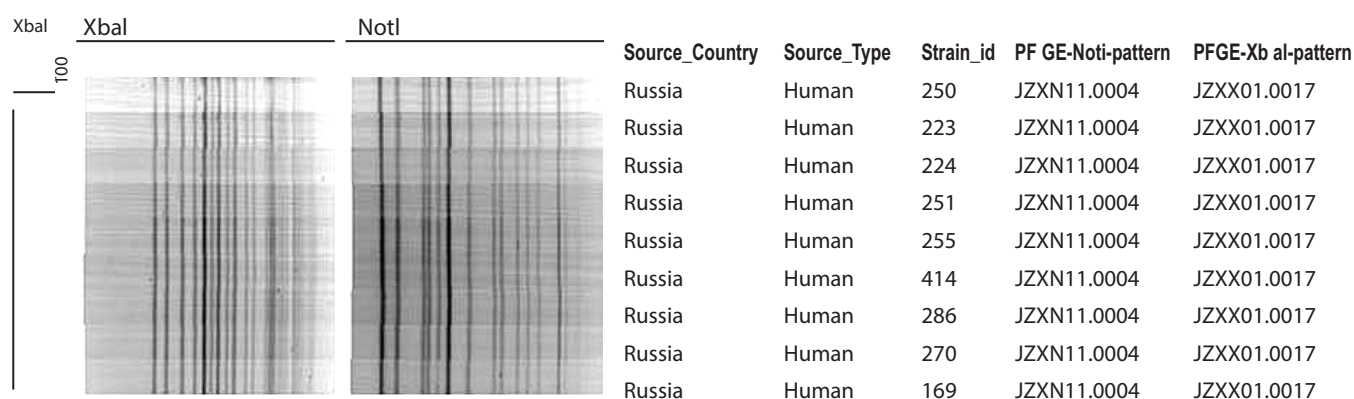


Рис. 2. Сравнение PFGE-профилей девяти исследованных изолятов *S. flexneri 2a*, ассоциированных с групповой заболеваемостью.

Характеристика пациентов с развитием летальных исходов

| Пациент | Пол | Возраст (г. мес) | Основное заболевание | Синдром, определявший тяжесть состояния | Медицинские процедуры |
|---------|-----|------------------|---|---|--|
| P1 | Ж | 8 л. 11 м. | ВПР* ЦНС, симптоматическая эпилепсия, окклюзионная гидроцефалия, дистрофия типа гипотрофии III степени, ДЦП [#] , дисфункция шунта | Гемоколит, токсикоз, эксикоз III ст. | Периферический венозный катетер, назогастральный зонд, внутриполостной вентрикулоперитонеальный катетер |
| P2 | Ж | 6 л. | Органическое поражение ГМ [†] , ДЦП, спастический квадрипарез, симптоматическая эпилепсия, субкомпенсированная гидроцефалия | Гипоксический отёк: набухание ГМ на фоне эпилептического припадка, дислокационный синдром | Центральный венозный катетер |
| P3 | Ж | 5 л. 4 м. | ВПР ГМ, гидроцефалия в стадии декомпенсации, ДЦП, спастический квадрипарез | Ринофаринготрахеит, сепсис, ДВС-синдром [§] , отёк лёгких | Центральный венозный катетер, внутриполостной вентрикулоперитонеальный катетер |
| P4 | Ж | 4 г. 10 м. | Органическое поражение ЦНС, симптоматическая эпилепсия, окклюзионная гидроцефалия | Синдром Рэя, острый некроз печени | Периферический венозный катетер, назогастральный зонд, мочевого катетер, внутриполостной вентрикулосубгалеальный катетер |

Примечание. * – врождённые пороки развития; # – детский церебральный паралич; † – головной мозг; § – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание.

имели идентичный PFGE-паттерн при использовании *XbaI*- и *NotI*-рестриктаз (JZXX01.0017 JZXXN11.0004) (рис. 2).

Полученная комбинация PFGE-профилей являлась уникальной в сравнении с имеющимися сведениями по локальной базе данных.

Непосредственное сравнение набора выявленных SNP между вспышечными изолятами показало, что количество различий по SNP при попарном сравнении геномов варьирует в узких пределах – 3–8 SNP, что, с одной стороны, указывает на наличие уникальных характеристик для каждого из изолятов, а с другой – подтверждает клональность изолятов, т. е. принадлежность изолятов к одному групповому очагу заболевания.

Полногеномный филогенетический анализ с ранее секвенированными геномами *S. flexneri* позволил показать, что группа изолятов из данного очага формирует уникальную монофилетическую ветвь среди поздних секвенированных геномов *S. flexneri*, принадлежащих к филогруппе 3 (PG3). Наиболее близкими к исследуемым изолятам являются изоляты, выделенные в Бангладеш в 2009–2010 гг., что свидетельствует о принадлежности данных штаммов к азиатскому генотипу (рис. 3).

Анализ представленности генов факторов вирулентности в геномах изученных изолятов не позволил выявить уникальных факторов, способных объяснить высокий риск развития летальных исходов у нескольких пострадавших. Для всех изолятов характерно присутствие двух островов патогенности: острова патогенности шигелл 1 (SHI-1) и острова патогенности шигелл 2 (SHI-2). Дополнительно выявлен ряд генов, кодирующих второстепенные факторы вирулентности, к которым относились кластер генов, кодирующих систему транспорта железа (*sitABCD*), оперон, ответственный

за биосинтез энтеробактина (*entABECFD*, *ferABCDG*), и оперон генов, кодирующих белки адгезии к эпителиальным клеткам (*fimCDEFGHIB*). Каких-либо характерных генетических преобразований данных регионов выявлено не было.

Поиск и исследование дополнительных этиологических агентов – возможной причины летальных исходов. Группировка летальных исходов по территориальному (в пределах одного отделения) и временному (в течение 9 сут) признаку требовала исключения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Таким образом, исследование аутопсийного материала было направлено на выявление общих патогенов, которые могли иметь потенциальную ассоциацию с неблагоприятным исходом болезни. Положительные результаты тестирования обобщены в табл. 2.

Комбинированное применение бактериологических исследований и методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), направленных на детекцию генетических детерминант антибиотикорезистентности, позволило сузить спектр условно-патогенной микрофлоры до группы метициллинрезистентных стафилококков. У двух пациентов были выявлены различные виды стафилококков – *S. aureus* и *S. epidermidis*. У двух других пациентов (P3 и P4) – *S. haemolyticus*. Однако при оценке идентичности изолятов *S. haemolyticus* с использованием метода PFGE (по рестриктазе *SmaI*) между ними были выявлены достоверные различия (данные не представлены), что свидетельствовало об отсутствии эпидемиологической связи между данными случаями (данные не представлены).

Другим патогеном, выявленным у всех умерших пациентов, был HSV-1 (вирус простого гер-

Положительные результаты тестирования образцов аутопсийного материала

| Пациент | Тип аутоптата | Salmonella (Ct) | Shigella (Ct) | St. pneumo-niae (Ct) | HSV-1 (Ct) | EBV/CMV /HHV-6 (lg копий ДНК /10 ⁵ клеток) | Ген мес А (коп/мл) | Cl. Difficile (toxА/В) |
|---------|---------------|-----------------|---------------|----------------------|------------|---|--------------------|------------------------|
| P1* | Мозг | | 27 | 30 | 28 | EBV 1,2; HHV-6 2,0 | 9050 | |
| | Лёгкие | | 26 | | 28 | EBV 1,2; HHV-6 1,6 | 78 400 | |
| | Селезёнка | | 27 | | 26 | EBV 1,9; HHV-6 1,6 | 12 700 | |
| | Кишечник | | 27 | | 29 | EBV 1,1; HHV-6 2,1 | 7100 | |
| P2 | Мозг | | | | 23 | CMV 1,3 | 9100 | |
| | Лёгкие | | | | 18 | EBV 1,7; CMV 1,5; HHV-6 1,4 | | |
| | Селезёнка | | | | 20 | EBV 1,6; HHV-6 1,7 | | |
| | Кишечник | | | | 21 | EBV 1,9; HHV-6 2,0 | | сомнит. |
| P3 | Мозг | | 39 | | 19 | | | |
| | Лёгкие | | | | 13 | CMV 2,1 | 6800 | |
| | Селезёнка | | | | 16 | | | |
| | Кишечник | | 42 | | 19 | CMV 2,6 | 469 200 | положит. |
| P4 | Мозг | | | | 15 | | 6100 | |
| | Лёгкие | | | | 13 | EBV 1,8; CMV 1,4; HHV-6 2,1 | | |
| | Селезёнка | 36 | 36 | 38 | 8 | EBV 2,0; HHV-6 1,4 | | |
| | Кишечник | | | | 14 | HHV6 1,8 | 6600 | |

Примечание. * – исследование проводилось по образцам аутопсийного материала, взятым после эксгумации на 5-й день после захоронения. HSV-1 – вирус простого герпеса типа 1; EBV (Epstein-Barr Virus) – вирус Эпштейна-Барр; CMV (Cytomegalovirus) – цитомегаловирус; HHV-6 (Human Herpes Virus-6) – вирус герпеса человека 6-го типа.

песа 1-го типа). ДНК HSV-1 детектирована в образцах аутопсийного материала в высоких концентрациях у всех умерших пациентов (см. табл. 2). Также ДНК HSV-1 выявлена в образцах слюны у трёх из 167 сотрудников интерната и детей, не находившихся на госпитализации (в низкой концентрации). Для оценки идентичности изолятов HSV-1 использовали секвенирование области *US-4* гена гликопротеина *G*, с использованием методики, описанной ранее [3]. Для оценки естественной гетерогенности циркулирующих штаммов HSV-1 в сравнение включили 3 изолята, выделенные от сотрудников интерната (не находившихся на госпитализации в стационаре) и 4 изолята от лиц с герпесвирусной инфекцией в другом регионе (г. Москва). Все изоляты HSV-1 от умерших пациентов относились к геногруппе В/С, в то время как остальные включённые в исследование изоляты – к группе А. Субвидовая характеристика данных изолятов показала их идентичность на изучаемом участке генома (585 п.н.о. участка *US-4* гена гликопротеина *G*).

Результаты филогенетического анализа HSV-1 представлены на рис. 4.

При исследовании смывов с оборудования и мебели инфекционного отделения стационара, в которое госпитализировали детей, образцов пре-

парата, использовавшегося для энтерального питания, и назогастральных зондов ДНК HSV-1 выявлена не была.

Обсуждение

Этиология основной вспышки диарейного заболевания, послужившей поводом для госпитализации пациентов, не вызвала сомнений. Однако шигеллёз, обусловленный *S. flexneri 2a*, не мог объяснить летальные исходы у четверых пострадавших, несмотря на сопутствующую неврологическую патологию. Тяжёлое течение диарейных инфекций с относительно поздним развитием летальных исходов – на 8–17-й день заболевания, может быть вызвано развитием гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Наиболее частой этиологической причиной ГУС, развившегося после эпизода диареи в анамнезе, являются инфекции, вызванные *Stx* 1/2-продуцирующими штаммами эшерихий и шигелл. Среди шигелл способность к продукции шигоподобных токсинов является наиболее типичной для *S. dysenteriae* 1-го типа. Несмотря на отсутствие объективных указаний на наличие у пациентов ГУС, с учётом приведённых в литературе данных о возможности продукции шигоподобных токсинов другими видами шигелл, представлялось необходимым

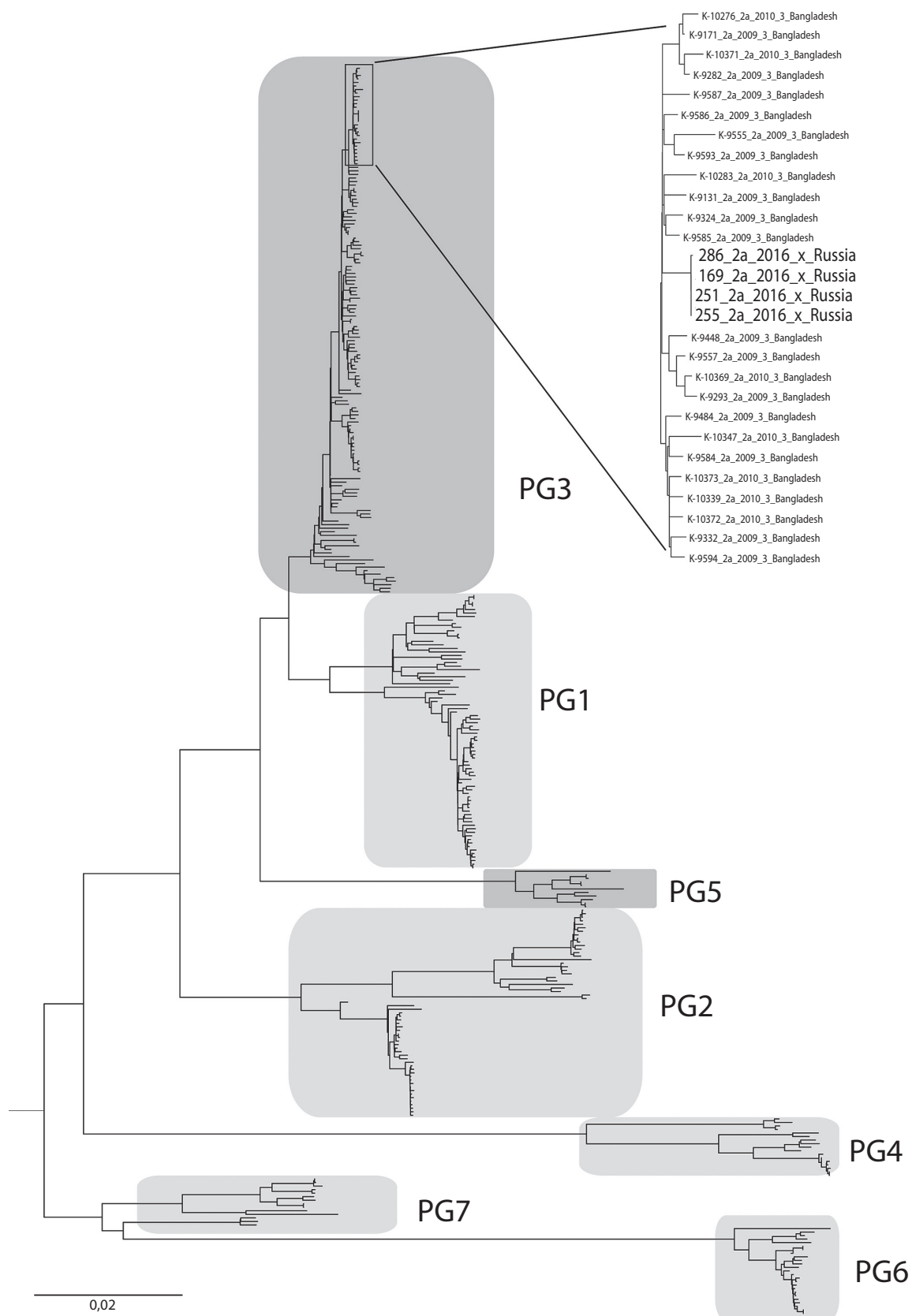


Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное по методу максимального правдоподобия PhyML среди 359 изолятов *S. flexneri* различных серотипов на основе выявленной матрицы однонуклеотидных вариаций. Заливкой обозначены группы изолятов, принадлежащие к определённым филогруппам (PG 1–7) [1]. Филогенетическое положение изолятов от погибших пациентов представлено на увеличенном фрагменте (выделены жирным шрифтом).

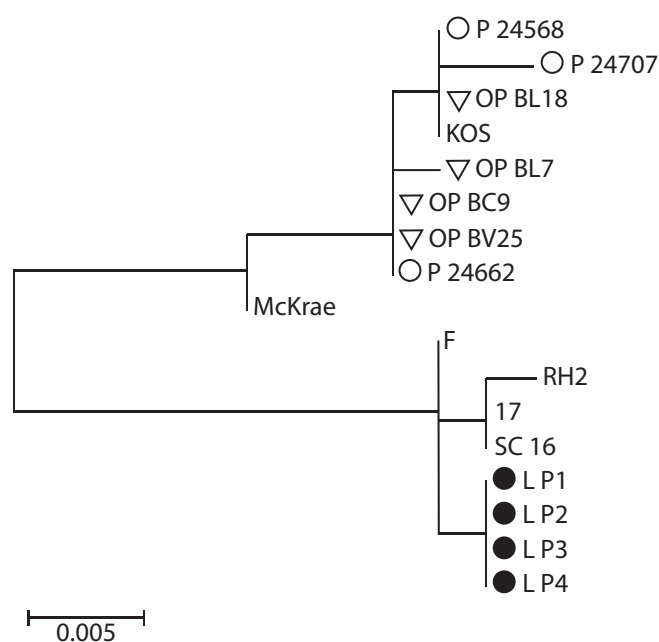


Рис. 4. Результаты филогенетического анализа участка *US-4* гена гликопротеина *G* HSV-1, NJ, 585 п.н.о.

Нуклеотидные последовательности изолятов от погибших пациентов обозначены круглыми маркерами черного цвета, от других пострадавших и персонала интерната – круглыми маркерами без заливки, от лиц из другого географического региона – треугольными маркерами без заливки (GenBank Accession number: LP1 - KY828126, LP2 - KY828127, LP3 - KY828128, LP4 - KY828129, P24568 - KY828122, P24662 - KY828123, P24707 - KY828124, BL7 - KY828132, BL18 - KY828133, BV25 - KY828134, BC9 - KY828130). Референтные штаммы (GenBank Accession number): RH2 - AB618031, F - GU734771, McKrae - KT425107, KOS - KT887224, SC16 - KX946970, 17 - X14112.

исключить данную особенность у вызвавших вспышку штаммов [4–6]. Потенциальная способность к продукции шигоподобных токсинов была исключена как применением наборов реагентов для специфической детекции генов *Stx* 1-го и 2-го типов, так и данными полногеномного секвенирования, подтвердившими отсутствие в геномах данных изолятов гомологов указанных генов. Более того, анализ факторов вирулентности шигелл не позволил выявить их уникальных комбинаций, которые потенциально могли обуславливать атипично тяжёлое течение заболеваний.

Таким образом, возникла необходимость выявления других общих для данных пациентов патогенов, которые могли иметь связь с неблагоприятным исходом заболеваний. Для решения данной задачи проведён широкий спектр лабораторных исследований, основу которого составляли амплификационные тесты.

В аутоптатах всех пациентов выявлены генетические маркеры (ген *tesA*) метициллинрезистентных стафилококков. Однако их видовая и субвидовая (PFGE) характеристика показала гетерогенность данных изолятов, что не позволяло рассматривать их как общий фактор, действовавший на умерших пациентов, и делало маловероятной их ведущую роль в развитии летальных исходов.

Для оценки частоты выявления ДНК HSV-1 в аналогичных образцах аутопсийного материала проанализированы результаты исследования проведённого совместно ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора и ГБУЗ «Морозовская ГДКБ» ДЗМ в Москве [8]. При исследовании аутопсийного материала детей ($n = 101$) с подозрением на ранний и поздний неонатальный сепсис, умерших в возрасте до года, ДНК HSV-1 не выявлена ни в одном из проанализированных образцов.

Максимальные концентрации (минимальные значения C_t) ДНК HSV-1 обнаружены у умерших пациентов в аутоптатах лёгких и селезёнки. Значения C_t , выявленные в данных образцах у пациентов P2, P3 и P4, были существенно выше (C_t 8–18), чем обычно детектируемые аналогичным набором реагентов в клинических образцах (образцы спинномозговой жидкости, содержимого везикул, респираторные мазки: $30,34 \pm 5,12$ (Mean \pm SD; $n = 286$), по данным клинико-диагностической лаборатории отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора). Более низкие концентрации ДНК HSV-1 выявлены у пациента P1, что может быть связано с проведением исследования после эксгумации трупа на 5-й день после захоронения.

При оценке возможности внутрибольничного инфицирования HSV-1 необходимо принимать во внимание среднюю длительность инкубационного периода при этом заболевании. При описанных вспышках, вызванных HSV-1, на 5-й день заболе-

При оценке возможности внутрибольничного инфицирования HSV-1 необходимо принимать во внимание среднюю длительность инкубационного периода при этом заболевании. При описанных вспышках, вызванных HSV-1, на 5-й день заболе-

При оценке возможности внутрибольничного инфицирования HSV-1 необходимо принимать во внимание среднюю длительность инкубационного периода при этом заболевании. При описанных вспышках, вызванных HSV-1, на 5-й день заболе-

вание развивалось у 27–55% инфицированных, на 7-й день – у 73% и на 8 день – у 91–93% [9].

В нашем исследовании у первого пациента летальный исход наступил на 8-й день пребывания в стационаре, у остальных трёх детей – спустя 7, 8 и 9 дней после первого случая (см. рис. 1). Таким образом, можно предполагать различные сроки вероятного инфицирования. С учётом хронологии госпитализаций и наступления летальных исходов, возможным источником инфицирования для пациентов Р2, Р3 и Р4 был пациент Р1.

Заключение

Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями других авторов, описывающих развитие внутрибольничных вспышек герпесвирусных инфекций в форме пневмоний и геморрагического трахеобронхита, сопровождающихся высокой летальностью (у 7 из 8 пострадавших пациентов) [7].

Данное наблюдение явилось примером того, как комплекс эпидемиологических данных и результатов лабораторных исследований позволил установить наиболее вероятную роль герпесвирусной инфекции, вызванной HSV 1-го типа, в развитии летальных исходов у четырёх пациентов, что заставляет более широко оценивать потенциальный спектр возбудителей, обуславливающих возможность возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и способных определять прогноз заболевания [1].

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Connor T.R., Barker C.R., Baker K.S., Weill F.-X., Talukder K.A., Smith A.M. et al. Species-wide whole genome sequencing reveals historical global spread and recent local persistence in *Shigella flexneri*. *Elife*. 2015; 4:e07335.
- Kuleshov K.V., Kostikova A., Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Tikhonov S.N., Savelieva I.V. et al. Comparative genomic analysis of two isolates of *Vibrio cholerae* O1 Ogawa El Tor isolated during outbreak in Mariupol in 2011. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016; 44: 471–8.
- Rekabdar E., Tunbäck P., Liljeqvist J.-Å., Bergström T. Variability of the glycoprotein G gene in clinical isolates of herpes simplex virus type 1. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1999; 6(6): 826–31.
- Lamba K., Nelson J.A., Kimura A.C., Poe A., Collins J., Kao A.S. et al. Shiga Toxin 1-Producing *Shigella sonnei* Infections, California, United States, 2014–2015. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(4): 679.
- Gray M.D., Lacher D.W., Leonard S.R., Abbott J., Zhao S., Lampel K.A. et al. Prevalence of Shiga toxin-producing *Shigella* species isolated from French travellers returning from the Caribbean: an emerging pathogen with international implications. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(8): 765: 9–14.

tions. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(8): 765: e9- e14.

- Gray M.D., Lampel K.A., Strockbine N.A., Fernandez R.E., Melton-Celsa A.R., Maurelli A.T. Clinical isolates of Shiga toxin 1a-producing *Shigella flexneri* with an epidemiological link to recent travel to Hispaniola. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20(10): 1669.
- Engelmann I., Gottlieb J., Meier A., Sohr D., Ruhparwar A., Henke-Gendo C. et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Critical Care*. 2007; 11(6): R119.
- Скачкова Т.С., Сильвейстрова О.Ю., Ракчеева О.В., Шипулина О.Ю., Кисляков А.Н., Арчкова Х.М., Семина Ю.И. Применение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для выявления возбудителей инфекций в аутопсийном материале. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; (9): 79–80.
- Anderson B. Managing herpes gladiatorum outbreaks in competitive wrestling: the 2007 Minnesota experience. *Current sports medicine reports*. 2008; 7(6): 323-7.

REFERENCES

- Connor T.R., Barker C.R., Baker K.S., Weill F.-X., Talukder K.A., Smith A.M. et al. Species-wide whole genome sequencing reveals historical global spread and recent local persistence in *Shigella flexneri*. *Elife*. 2015; 4:e07335.
- Kuleshov K.V., Kostikova A., Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Tikhonov S.N., Savelieva I.V. et al. Comparative genomic analysis of two isolates of *Vibrio cholerae* O1 Ogawa El Tor isolated during outbreak in Mariupol in 2011. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016; 44: 471–8.
- Rekabdar E., Tunbäck P., Liljeqvist J.-Å., Bergström T. Variability of the glycoprotein G gene in clinical isolates of herpes simplex virus type 1. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1999; 6(6): 826–31.
- Lamba K., Nelson J.A., Kimura A.C., Poe A., Collins J., Kao A.S. et al. Shiga Toxin 1-Producing *Shigella sonnei* Infections, California, United States, 2014–2015. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(4): 679.
- Gray M.D., Lacher D.W., Leonard S.R., Abbott J., Zhao S., Lampel K.A. et al. Prevalence of Shiga toxin-producing *Shigella* species isolated from French travellers returning from the Caribbean: an emerging pathogen with international implications. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(8): 765: 9–14.
- Gray M.D., Lampel K.A., Strockbine N.A., Fernandez R.E., Melton-Celsa A.R., Maurelli A.T. Clinical isolates of Shiga toxin 1a-producing *Shigella flexneri* with an epidemiological link to recent travel to Hispaniola. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20(10): 1669.
- Engelmann I., Gottlieb J., Meier A., Sohr D., Ruhparwar A., Henke-Gendo C. et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Critical Care*. 2007; 11(6): R119.
- Skachkova T.S., Sil'veystrova O.Yu., Rakcheeva O.V., Shipulina O.Yu., Kislyakov A.N., Archkova Kh.M., Semina Yu.I. The use of polymerase chain reaction in real time to identify infectious agents in autopsy material. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 9: 79–80. (in Russian)
- Anderson B. Managing herpes gladiatorum outbreaks in competitive wrestling: the 2007 Minnesota experience. *Current sports medicine reports*. 2008; 7(6): 323-7.

Поступила 29.01.2018

Принята в печать 05.02.2018

Сведения об авторах:

Паркина Наталья Владимировна, мл. науч. сотр. ЛМДиЭ Ки ОмДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: parkina@cmd.su;

Сакалкина Екатерина Викторовна, мл. науч. сотр. ЛМДиЭ КИ ОМДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: evzauseva@cmd.su; **Гусева Анна Николаевна**, мл. науч. сотр. ЛМДиЭ КИ ОМДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: anna302bis@mail.ru; **Кулешов Константин Валерьевич**, канд. мед. наук, науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: konstantinkul@gmail.com; **Ольнева Татьяна Александровна**, мл. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: epid-oki@pcr.ru; **Гоптарь Ирина Александровна**, науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: IrinaGoptar@cmd.su; **Домонова Эльвира Алексеевна**, ст. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: elvira.domonova@pcr.ms; **Матосова Светлана Влади-**

ровна, мл. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: svetlana.matosova@cmd.su; **Сильвейстрова Ольга Юрьевна**, мл. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: olga.silveystrova@pcr.ms; **Хромова Наталья Анатольевна**, врач КДЛ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: hromova@cmd.su; **Подколзин Александр Тихонович**, доктор мед. наук, зав. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики (ЛМДиЭ КИ ОМДиЭ) ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: apodkolzin@pcr.ru; **Шипулин Герман Александрович**, канд. мед. наук, руководитель ОМДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: shipgerman@gmail.com

Уважаемые авторы и читатели журнала!

Обращаем ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта: www.medlit.ru/journalsview/infections

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене. Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.