

## ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© СМЕРНОВА Г.И., КОРСУНСКИЙ А.А., 2019

УДК 616.9-059

Смирнова Г.И., Корсунский А.А.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА КОРИ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2

*Представлены данные, характеризующие корь (МКБ-10 B05) как самую заразную вирусную инфекцию, её контагиозность составляет более 90%. Возбудителем кори является РНК-вирус рода морбилливирусов семейства парамиксовирусов. Заболеваемость корью регистрируется среди детей и среди взрослых, преимущественно у непривитых против этой инфекции. Источником инфекции является только больной корью человек, который опасен для окружающих уже за 3-5 сут до появления сыпи. Описаны особенности эпидемического процесса кори в связи с иммунизацией и увеличением коллективного иммунитета. Показано, что с 2012 г. до настоящего времени наблюдается осложнение эпидемической ситуации по кори, которое стало причиной неоднократного переноса сроков по ее ликвидации, провозглашенной ВОЗ. Сформулированы достаточные условия достижения элиминации кори, прежде всего для этого необходимо поддерживать 95% уровень привитости в декретированных возрастных и профессиональных группах населения.*

**Ключевые слова:** корь, вирусная инфекция, эпидемиологические особенности кори, заболеваемость, иммунизация, профилактика кори.

**Для цитирования:** Смирнова Г.И., Корсунский А.А. Эпидемиология и профилактика кори: актуальные проблемы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(2): 52-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-52-60>.

Smirnova G.I., Korsunskiy A.A.

EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF MEASLES: CURRENT ISSUES

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

*There are presented data characterizing measles (ICD-10 B05) as the most contagious viral infection, its contagiousness is more than 90%. RNA virus of the genus morbilliviruses of the paramyxovirus family is the causative agent of measles. The incidence of measles is recorded among children and among adults, mainly among unvaccinated against this infection. The source of infection is only a measles-sick person, who is dangerous to others already 3-5 days before the rash appears. The features of the epidemic process of measles in connection with immunization and the gain in collective immunity are described. From 2012 to the present, the measles epidemic situation has been shown to be complicated, which has been the reason for the repeated postponement of the deadlines for its liquidation, proclaimed by WHO. Sufficient conditions for achieving the elimination of measles are formulated. First of all, it is necessary to maintain a 95% level of immunity in the prescribed age and professional groups of the population.*

**Keywords:** measles; viral infection; epidemiological features of measles; incidence; immunization; measles prevention.

**For citation:** Smirnova G.I., Korsunskiy A.A. Epidemiology and prevention of measles: current issues. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(2): 52-60. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-52-60>.

**For correspondence:** Galina I. Smirnova, MD, Ph.D., DSci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases. E-mail: [gismirnova@yandex.ru](mailto:gismirnova@yandex.ru)

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

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

Received 11.07.2019

Accepted 12.07.2019

Корь (МКБ-10 B05) является одной из самых заразных вирусных инфекций в мире, её контагиозность составляет более 90% [1, 2]. Важно понимать, что корь – это не небольшая сыпь и лихорадка, которая проходит через несколько дней,

а опасное инфекционное заболевание, которое может вызвать серьезные осложнения, вплоть до летального исхода, особенно у детей младше 5 лет. Корь очень опасная детская инфекция. Каждый час в мире от нее умирает 15 человек, это составляет 165 000 людей в год. А до 1980 г. число летальных случаев было больше в 20 раз. Особенно высокая смертность отмечается в развивающихся странах Африки и Азии, где с корью связывают 20% детских смертей [3]. До введения массовой вакцинации ежегодно от кори по всему миру умирали бо-

**Для корреспонденции:** Смирнова Галина Ивановна, доктор мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ПИГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), E-mail: [gismirnova@yandex.ru](mailto:gismirnova@yandex.ru)

лее 2,6 млн человек. Сейчас средние годовые цифры, по данным ВОЗ, составляют около 90 тысяч человек, однако в последние годы они стабильно растут.

Возбудителем кори является РНК-вирус рода морбилливирусов семейства парамиксовирусов, имеющий сферическую форму и диаметр 120–230 нм. Вирус состоит из нуклеокапсида – минус-нити РНК, трёх белков и внешней оболочки, образованной матричным белком и двумя поверхностными гликопротеинами. Несмотря на нестойкость к воздействию внешней среды, известны случаи распространения вируса на значительные расстояния в холодное время года в одном отдельно взятом здании. Вирус кори передается воздушно-капельным путем при чихании, кашле, во время разговора. В случае инфицирования корью беременной женщины, возможна передача вируса от матери к плоду. Заболеваемость корью регистрируется среди детей и среди взрослых, преимущественно у непривитых против этой инфекции [4, 5]. Источником инфекции является только больной корью человек, который опасен для окружающих уже за 3–5 сут до появления сыпи, когда симптомы заболевания еще слабо выражены и до 4 сут после появления высыпаний. Общая продолжительность заразного периода составляет 8–10 сут. С 5 сут появления сыпи больной не заразен. В случае развития коревой пневмонии период заразительности удлиняется до 10 сут с момента появления сыпи [4, 6].

Клинически корь проявляется повышением температуры тела (38 °С и выше), воспалением слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей, кашлем, конъюнктивитом. Патогномичным симптомом являются пятна Филатова–Коплика–Бельского на слизистой оболочке щек, чаще около вторых моляров, за 1–2 сут до начала кожных высыпаний. Часто этот симптом пропускают. На 4–5-е сут болезни поэтапно появляется постепенно сливающаяся сыпь на коже (1 сут – лицо, шея; 2 сут – туловище; 3 сут – ноги, руки) и общая интоксикация. Корь всегда опасна осложнениями, самым частым из них является пневмония [6]. Могут возникнуть менингиты, менингоэнцефалиты и полиневриты (преимущественно у взрослых). Корь у беременных женщин ведет к потере плода, врожденным уродствам. После перенесенного заболевания формируется стойкий пожизненный иммунитет.

Неспецифичность симптомов кори в продромальном периоде, течение митигированной кори приводят как к гипер-, так и гиподиагностике. Помощь в постановке диагноза кори могут оказать следующие лабораторные данные: повышенный уровень иммуноглобулина М (IgM) в сыворотке крови (при отсутствии вакцинации от 8 сут до 6 нед до взятия образца крови); сероконверсия IgG

(четырёхкратное или более увеличение титра IgG, взятие второго образца крови не ранее чем через 10 сут после первого); в клиническом анализе крови в начале болезни отмечается лимфо- и нейтропения [4, 7]. При подозрении на коревую энцефалит выполняют исследование спинномозговой жидкости методом полимеразной цепной реакции для выделения РНК вируса. Дифференциальную диагностику проводят с болезнью Кавасаки, скарлатиной, инфекционным мононуклеозом, токсоплазмозом, лекарственной сыпью [7].

### *Особенности эпидемического процесса*

Корь на протяжении всей истории существования человечества являлась неотъемлемой его спутницей. Она была распространена на всех территориях, во всех климатических поясах и представляла большую угрозу для детского населения из-за высокой смертности.

Проявления эпидемического процесса (ЭП) кори в естественных условиях (до вакцинации) были обусловлены эволюционно сложившимися взаимоотношениями биологических видов – паразита и хозяина: наблюдалось чередование подъёмов и спадов заболеваемости каждые 1–2 года, обусловленных периодическими колебаниями числа инфицированных и восприимчивых хозяев. Количественная оценка показателя нормированного размаха позволила определить динамику заболеваемости как антиперсистентную или неустойчивую [8]. Коллективный иммунитет был постинфекционным. Скорость пополнения популяции восприимчивыми к кори людьми (в результате рождаемости) в 2,1 раза превышала скорость пополнения иммунными (за счет переболевания), тем самым поддерживая условия для стабильной передачи инфекции. Условия для закрепления возбудителя в популяции человека, когда показатель воспроизводства инфекции превышал единицу, соблюдалось с большим или меньшим постоянством. Эти закономерности лишь подтвердили справедливость основных положений теории эпидемических порогов [9–11]. Преобладали очаги с распространением инфекции, в то время как очаги с 1 случаем заболевания не превышали 19,2%. Показатели летальности и смертности от кори были достаточно высокими, что оправдывало её название «детской чумы». Ежегодно умирало 500–3000 детей, летальность составляла 0,15% и смертность – 1,4 на 100 тыс. населения [9].

Очевидно, что специфические особенности ЭП этого периода отражали преимущественное влияние биологического фактора, что отражалось в масштабах развития ЭП, формировании сезонности и возрастного распределения заболеваемости кори. Заболеваемость регистрировалась повсеместно, во внутригодовой динамике наблюдалась

осенне-весенняя сезонность, которая длилась 7 мес, в структуре заболевших 95,5% составляли дети. Средний возраст инфицирования был 4,1 год [12].

Применение серопротекции в 30-40 гг. изменило клиническое течение кори, снизило число осложнений после заболевания, уменьшило показатели летальности и смертности, но не сказалось на проявлениях ЭП инфекции [13]. Введение в 1967 г. программы массовой иммунизации всех детей до 8 лет, а в последующем до 14 лет позволило определенную часть детского населения перевести в класс иммунных, снизив тем самым число популяции хозяев, в которой мог циркулировать вирус кори [10]. Переход на плановую иммунизацию был осуществлен в 1973 г. Эффект коллективного иммунитета сыграл огромную роль, поскольку уменьшение источников инфекции привело к опосредованной защите неиммунизированных лиц [14, 15]. Следовательно, иммунизация живой коревой вакциной (ЖКВ) изменила лишь некоторые количественные характеристики ЭП кори при сохранении всех признаков этой инфекции закономерностей. Эпидемиологический надзор этого периода включал в себя регистрацию, расследование случаев заболевания корью, государственную статистическую отчетность о заболеваемости, смертности, летальности и привитости населения, а также внеочередные донесения о вспышках, однако не были обязательны серологические исследования уровня и напряженности противокоревой защиты, отсутствовал единый подход к анализу эпидемической ситуации [16]. Снижение заболеваемости корью и рост охвата прививками против кори в декретированных возрастах позволили разработать собственную национальную программу элиминации кори в Российской Федерации к 2010 г. В период элиминации кори заболеваемость продолжала снижаться с 2,3 до 0,09 на 100 тыс. населения, при этом с 2007 г. показатель заболеваемости менее единицы на млн жителей. Охват прививками против кори детей в возрасте 1-6 лет с 2003 г. превысил 95% уровень, а с 2007 г. был выше 97%. Суммарный охват прививками ЖКВ взрослых 18-35 лет увеличился с 82,9% в 2006 г. до 97% в 2010 г. [15].

На уровне спорадической заболеваемости стали появляться новые черты и закономерности ЭП кори. В этот период произошло перераспределение значимости биологического и социального факторов: преимущественное влияние стал оказывать социальный фактор, что проявилось в ограничении распространения инфекции по территориям страны. В среднем 80% регионов страны не регистрировали корь или регистрировали единичные случаи заболевания. Доля заболевших корью детей снизилась до 27%, что свидетельствовало о росте эпидемиологической значимости взрослого населения. Сезонные факторы перестали играть

ведущую роль в формировании внутригодичной динамики заболеваемости корью. Уровень заболеваемости корью в нашей стране стал зависеть от эпидемической ситуации в других государствах: в структуре заболеваемости было выявлено увеличение импортированных случаев кори с 1% в 2003 г. до 63% в 2008 г. Случайный характер колебаний интенсивного показателя заболеваемости подтвердил зависимость ЭП кори от демографических и социальных факторов, особенно миграции населения и обеспечил возможности элиминации кори на территории всей страны при соблюдении научно обоснованного комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий [17]. Однако в связи с наличием когорты восприимчивого к вирусу кори населения тактика эпидемиологического контроля остаётся прежней и должна быть направлена на достижение и поддержание высокого охвата всего населения двумя дозами ЖКВ.

Таким образом, за последние 50 лет в эпидемиологическом процессе кори в связи с увеличением коллективного иммунитета произошли существенные количественные сдвиги, которые обусловили качественные изменения её течения: впервые корь перестала быть детской инфекцией; была практически ликвидирована смертность от кори; сезонные факторы перестали оказывать влияние на проявление её ЭП во внутригодичной динамике; колебания заболеваемости в динамике приобрели стохастический характер; изменился социально-профессиональный состав заболевших корью, что проявилось увеличением доли лиц декретированных профессий и маргинальных групп населения в формировании вторичного распространения инфекции и поддержании ЭП кори на территории Российской Федерации. Достижениям в борьбе с корью в период её элиминации способствовало совершенствование системы управления ЭП этой инфекции [8, 12]. Изменения и дополнения информации в системе эпидемиологического надзора в виде индивидуального учета с обязательной верификацией каждого случая заболевания корью позволило осуществлять мониторинг заболеваемости по каждому возрасту и прививочному анамнезу, особенностей клинического проявления заболевания, формирования очагов, цепочек распространения, а также выделять импортированные случаи кори. Все это позволило существенно дополнить знания об особенностях ЭП кори и обеспечило качественную эпидемиологическую диагностику, что способствовало реализации обоснованных управленческих решений, профилактических и противоэпидемических мероприятий [15-17].

#### ***Заболеваемость корью***

Начиная с 2012 г. до настоящего времени наблюдается осложнение эпидемической ситуации по ко-

ри, которое стало причиной неоднократного переноса сроков по ее ликвидации, провозглашенной ВОЗ [18-20]. В 2018 г. в Европе корью заразились 82 596 человек в 47 из 53 стран региона. В 72 случаях заболевание закончилось летально. Самые высокие показатели заболеваемости корью в Украине, Грузии, Албании, Черногории, Греции, Румынии, Франции [21-24].

По статистике Роспотребнадзора в 2018 г. в России заболели более 2,5 тыс. человек – это в 3 раза больше, чем в 2017 г. В 2019 г. ситуация остается напряженной, в том числе в Москве и Московской области. С начала 2019 г. в России было зафиксировано 872 случая заболевания корью. Из них – в Москве 281, Московской области – 120. Владимирской – 63, Ивановской – 43, в Дагестане – 53, Свердловской области – 23, Новосибирске – 50 случаев. Основными причинами распространения инфекции стали отказ от вакцинации и миграционные процессы: вирус попадает в Россию вместе с приезжими из других стран. В связи с участвовавшими случаями заболеваний Роспотребнадзор усилил санитарный контроль на границе и внес постановление о дополнительной иммунизации населения [25].

Центры по контролю и профилактике заболеваний США сообщили, что количество случаев заболевания корью в 2019 г. достигло 839. Данные показатели являются самыми высокими ежегодными показателями за последние 25 лет. В первой половине 2019 г. случаи кори были зафиксированы в 23 штатах. Многие из инфицированных пациентов не были вакцинированы. В штате Нью-Йорк в связи со вспышкой кори объявили чрезвычайное положение. С октября 2018 г. в округе Рокленд зарегистрировано 153 случая заражения корью при населении 300 тыс. человек. Власти ввели штраф в размере 500 долларов и тюремный срок до шести месяцев за появление непривитого человека в общественных местах. В течение ближайших 30 сут несовершеннолетним, не сделавшим прививки, запрещено появляться без сопровождения в школах, торговых центрах, ресторанах и местах поклонения. Такое решение было принято вслед за вспышками заболеваний в штатах Вашингтон, Калифорния, Техас и Иллинойс. В последние годы в США стабильно снижается количество вакцинируемых. Родители отказываются от прививок по философским или религиозным причинам или в силу ложных убеждений о том, что прививки провоцируют серьезные осложнения. За последние полгода было проведено более 17 тыс. вакцинаций, однако это не помогло остановить распространение инфекции [26-28].

Число заболевших корью в Европе в 2018 г. достигло рекорда за последние 10 лет. По данным ВОЗ в 2018 г. в Европе от кори умерли 72 человека, заразились более 82 тыс. человек [29]. В большинстве слу-

чаев заболевших приходилось госпитализировать. Самая серьезная ситуация установлена на Украине, где в 2018 г. было отмечено более 53 тыс. случаев заболеваний корью – это больше, чем во всех остальных европейских странах вместе взятых. За первые 2 мес 2019 г. заболело более 20 тыс. человек, 9 человек умерли. Более половины заболевших – дети [30]. Министерство здравоохранения Украины отмечает: чтобы улучшить санитарно-эпидемиологическую ситуацию в стране, необходимо, чтобы не менее 90% населения были вакцинированы.

### Профилактика

В современных условиях защититься от кори можно (и нужно) с помощью иммунизации. Это самый действенный и безопасный способ профилактики. Возможность элиминации кори базируется на следующих научных предпосылках: во всем мире имеется единый антигенный вариант вируса кори; вирус не имеет других экологических ниш, кроме человека; отсутствует носительство вируса; создана высокоиммуногенная аттенуированная вакцина [31]. Благодаря иммунизации населения в различных странах мира с 2000 по 2016 гг. глобальная смертность от кори снизилась на 84% [32]. Согласно национальному календарю профилактических прививок плановой вакцинации подлежат взрослые в возрасте до 35 лет (включительно), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори, взрослые от 36 до 55 лет (включительно), относящиеся к группам риска (работники медицинских и образовательных организаций, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие документальных сведений о прививках против кори. Дети прививаются против кори в возрасте 1 года и затем повторно (ревакцинация) в 6 лет. Прививки можно сделать в государственных лечебных организациях по месту жительства бесплатно, или в частных медицинских центрах [11, 33].

Прививки против кори проводятся и по эпидемиологическим показаниям тем, кто имел контакт с больным корью (или при подозрении на заболевание), не болевшим корью ранее, не привитым, привитым однократно – без ограничения возраста. Иммунизация против кори по эпидемическим показаниям проводится в первые 72 ч с момента контакта с больным. В некоторых случаях сроки иммунизации могут продлеваться до 7 сут с момента выявления первого больного в очаге. Детям, имевшим контакт с заболевшим корью, которые не могут быть привиты против кори по той или иной причине (не достигшим прививочного возраста, не получившим прививки в связи с медицинскими противопоказаниями или отказом родителей от прививок), не позднее 5-х сут с момента контакта

с больным вводится нормальный иммуноглобулин человека [34]. Детям и взрослым, получившим вакцинацию в полном объеме, в сыворотке крови которых не обнаружены антитела в достаточном количестве, проводится повторная вакцинация. Если не известен вакцинальный статус рекомендуется проведение анализа крови на напряженность иммунитета к кори. Если уровень защитных антител в крови достаточный, прививку делать не нужно, если титр антител ниже нормы, или вообще отсутствует – проводится вакцинация. При выявлении заболевшего (или подозрительного на заболевание корью) в организованном коллективе (детском дошкольном, общеобразовательном, а также с круглосуточным пребыванием детей или взрослых), контактировавшие с больным корью находятся под медицинским наблюдением в течение 21 сут. До 21 сут с момента выявления последнего заболевшего в учреждение не принимаются не привитые против кори и не болевшие корью лица. А контактные не привитые лица в случае невозможности иммунизации по эпидемиологическим показаниям выводятся из коллектива на срок до 21 сут с момента контакта с заболевшим корью [11, 35].

Вакцина против кори достаточно эффективна, однако для остановки распространения инфекции охват иммунизацией должен составлять не менее 95%. Показано, что уменьшение охвата вакцинацией всего лишь на 5% приводит к увеличению заболеваемости корью в 3 раза [30, 36]. Именно поэтому эксперты мировых центров единодушны во мнении, что одно лишь снижение охвата вакцинацией может привести к очередной вспышке кори [37]. Ещё 15 лет назад казалось, что накопленный коллективный иммунитет защищает всю популяцию от новой вспышки, но в последние годы все больше и больше родителей отказываются от вакцинации своих детей. И здесь мы имеем в виду не тех детей, которые имеют отвод от вакцинации по медицинским показаниям, а тех, кто отказывается по так называемым «идейным» соображениям. Важно отметить, что для предотвращения эпидемии необходимо, чтобы при охвате прививками не менее 95% населения каждый человек получил две дозы вакцины. При этом данные статистики свидетельствуют, что в 12 из 27 стран Европы охват вакцинацией одной прививкой составляет менее 95%. По охвату вакцинацией двумя прививками 95% уровень не достигнут в 15 из 23 стран, предоставивших свои данные в Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний [23]. В Российской Федерации вакцинация возможна как моновакциной (живая коревая вакцина), так и комбинированными вакцинами (вакцина паротитно-коревая; Measles, Mumps, Rubella, MMR) [8, 11]. В большинстве случаев вакцина переносится хорошо. Редко отмечаются специфические реакции,

возникающие с 5 по 15-е сут после вакцинации, такие как лихорадка, катаральные явления, кореподобная сыпь. Развитие указанных реакций неопасно. Даже при развитии кореподобной сыпи вакцинированный человек не является источником инфекции. Аллергические реакции встречаются в 1 из 30 тыс. случаев. Возможно развитие фебрильных судорог с частотой 1-2 случая на 10 тыс. вакцинаций [7]. Развитие энцефалита после вакцинации (что чаще всего приводится антипрививочниками в качестве подтверждения вреда прививки) отмечалось крайне редко и только у людей с иммунодефицитом (1 случай на 1 млн вакцинаций). Следует отметить, что как осложнение самой кори энцефалит встречается в 1000 раз (!) чаще [38].

Как уже отмечено, посредством всеобщей вакцинации населения в борьбе с корью достигнуты значительные успехи. В России удалось избавиться от крупных эпидемий кори благодаря всеобщей вакцинации. Детям в возрасте 1 и 6 лет делают прививку от кори, краснухи и паротита. Привитые люди даже если заболевают, то переносят болезнь в легкой форме. Основными условиями для выполнения действующей Программы ВОЗ по ликвидации кори к 2020 г. в пяти регионах мира, в том числе в Российской Федерации, являются: высокий охват населения двумя прививками (не менее 95%); своевременное выявление, учет и обязательное лабораторное подтверждение всех случаев заболевания; молекулярно-генетический мониторинг диких штаммов вируса кори и краснухи, циркулирующих на территории Российской Федерации с целью подтверждения завозного характера случаев и отсутствия на территории эндемичных штаммов [25].

При проведении противоэпидемических мероприятий в отношении кори с целью прекращения ее распространения в России, был выявлен ряд факторов, негативно влияющих на качество прививочной работы. К числу таких факторов относят: нарушение «холодовой цепи» при транспортировке и хранении вакцинных препаратов; необоснованность медицинских отводов; рост числа отказов родителей от вакцинации детей; нарушение сроков прививок [15, 17]. В связи с этим достоверность данных официальной статистики о высоких уровнях охвата профилактическими прививками (более 95%) на фоне осложнения эпидемической ситуации и наличия сведений о недостаточном уровне популяционного иммунитета к кори, вызывает обоснованные сомнения. Среди обследованных женщин детородного возраста в возрастной группе 26-30 лет было выявлено 25% серонегативных. Среди новорожденных детей аналогичный показатель составил 20,1%. При проведении серологического мониторинга напряженности популяционного иммунитета к кори на территории Российской Федерации в системе государственного санитарно-эпидемиологического

надзора (проводимого среди достоверно привитых против кори лиц) было выявлено до 22,3% серонегативных (в группе 16-17 лет в 2015 г.) [25]. По данным серологических исследований иммунной восприимчивости к кори в группах риска, среди медицинских работников, беременных женщин, военнослужащих также были определены значительные контингенты восприимчивых лиц [25].

При эпидемиологическом расследовании ряда очагов в Российской Федерации ретроспективно были установлены пропущенные случаи кори, которые послужили вероятными источниками инфекции для находящихся в стационаре детей. Основными причинами возникновения очагов кори явились: накопление большой когорты восприимчивого населения за счет неучтенного населения (отсутствия переписи среди взрослого населения с целью выявления лиц, нуждающихся в вакцинации против кори, основной причиной этого послужила работа медицинских организаций только с «прикрепленным» населением); отсутствие настороженности у медицинских работников в отношении кори, что приводит к пропущенным случаям кори, несвоевременной изоляции заболевших и соответственно позднему проведению противоэпидемических мероприятий в очаге; позднее проведение противоэпидемических мероприятий в очагах (позже 72 ч после контакта с источником инфекции) приводит к появлению случаев кори у привитых по эпидпоказаниям и соответственно снижает значимость иммунизации как профилактического мероприятия; при этом необходимо учесть, что в условиях эпидемического неблагополучия следует максимально расширять границы очага в целях повышения охвата взрослого населения прививками против кори; неполный охват иммунизацией против кори подлежащих лиц в очагах: от 20 до 30% подлежащих остаются не привитыми (по причинам медицинских отводов, отказов от прививок и др.), что создает условия для дальнейшего накопления восприимчивого населения [12, 16, 17].

Снижение уровня популяционного иммунитета к кори и другим управляемым инфекциям, является чрезвычайно актуальной проблемой и для других стран [39]. В Австралии, где история массовой вакцинации аналогична российской (вакцинация против кори была введена в Национальный календарь профилактических прививок в 1968 г.), иммунная к кори доля лиц среди населения варьировала от 73,1% в возрастной группе 20-24 года до 97,1% в группе 45-49 лет [13, 39]. Наличие среди обследованных 25% и более восприимчивых лиц является неблагоприятным признаком при охвате населения профилактическими прививками более 95% и требует корректировки прививочной работы. При этом охват вакцинацией рассматривается, как один из самых значимых причинных факторов формирования популяционного иммунитета на этапе элиминации

инфекции, когда естественный эпидемический процесс перестает играть ведущую роль [40].

Очевидно, что анализ информации о прививочном статусе лиц, контактировавших с заболевшими в очагах кори, позволит объективно оценить охват населения плановыми профилактическими прививками. Каждый случай кори подлежит обязательному расследованию с последующим проведением противоэпидемических мероприятий в очаге, в том числе вакцинации без ограничения возраста, всех нуждающихся среди контактных (не привитых и привитых однократно лиц, а также лиц с неизвестным прививочным анамнезом) [25, 41]. По данным расследования случая кори эпидемиологом составляются отчетные документы, которые аккумулируются учреждениями Роспотребнадзора, а также Центром ВОЗ по надзору за корью. В нормативных документах присутствуют также данные о числе контактных лиц в очаге и их прививочном статусе, что может быть использовано для оценки охвата населения профилактическими прививками, характеризующего восприимчивость к кори отдельных групп населения.

Сопоставление данных об охвате вакцинацией против кори в плановом порядке (55,9%) и по эпидемическим показаниям (10,7%) позволяет констатировать, что группами риска являются дети в возрасте от рождения до 2 лет, а также 3-6 лет, среди которых охват вакцинацией в плановом порядке был значительно меньше 90% (от 85,1% – в 2013 г. до 75,3% – в 2015 г.) [25].

Всемирная организация здравоохранения назвала отказ от вакцинации одной из главных угроз здравоохранению в 2019 г. Несмотря на то, что мифы о вреде прививок неоднократно разоблачались педиатрами, учеными, журналистами, эти убеждения все еще влияют на увеличение числа не привитых детей в мире, снижая коллективный иммунитет [31, 33].

Используя компьютерную модель для имитации эволюции иммунитета к кори в период с 2018 по 2050 гг. в 7 странах: Австралии, Ирландии, Италии, Сингапуре, Южной Кореи, Великобритании и США исследователи показали, что если текущие мероприятия по вакцинации останутся прежними, доля населения, которое не имеет иммунитета к кори, останется ниже 7,5% в Сингапуре и Южной Кореи – в 2 странах, которые имели высокий охват вакцинацией в прошлом. В 2018 г. доля населения, которое не имеет иммунитета к кори, в странах, вошедших в исследование, составила от 3,7% в Великобритании до 9,3% в Италии. В Австралии, Ирландии, Соединенном Королевстве и США вакцинация по плановым программам должна охватывать более 95% населения для того, чтобы поддерживать долю населения, которое не имеет иммунитета к кори, ниже 7.5 до 2050 г. [42, 43].

Таким образом, использование эпидемиологических закономерностей и математического моделирования в подсистеме эпидемиологического диагноза позволило определить оптимальные показатели для контроля элиминации кори: сила инфекции, показатель воспроизводства инфекции и средний возраст инфицирования. Сформулированы также достаточные и необходимые условия достижения элиминации кори. Поддержание числа невосприимчивых к инфекции среди детей и взрослых на уровне 90% достаточно для ограничения стойкой передачи инфекции в популяции хозяина, но для достижения элиминации необходимо поддерживать 95% уровень привитости в декретированных возрастных и профессиональных группах населения.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Титова Н.С. Корь: история, настоящее, перспектива. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2002; 2: 9-16.
- Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017; 390(10111): 2490-502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0.
- Girmay A, Dadi AF. Being unvaccinated and having a contact history increased the risk of measles infection during an outbreak: a finding from measles outbreak investigation in rural district of Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1): 345. doi: 10.1186/s12879-019-3973-8.
- Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Алешкин В.А., ред. *Корь в России: проблемы ликвидации*. М.; Династия; 2017.
- Muscat M. Who gets measles in Europe? *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 1): 353-65. doi: 10.1093/infdis/jir067.
- Schoini P, Karampitsakos T, Avdikou M, Athanasopoulou A, Tsoukalas G, Tzouveleki A. Measles Pneumonitis. *Adv Respir Med*. 2019. doi: 10.5603/ARM.a2019.0010.
- Артемова И.А., Куличенко Т.В. Эпидемия кори. Реальна ли угроза? *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(5): 358-61.
- Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Садыкова Д.К. Роль единой системы надзора за корью и краснухой в период элиминации кори. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2003; 2: 16-7.
- De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(11): 1039-48. doi: 10.1093/infdis/jir083.
- Onishchenko G, Ezhlova E, Gerasimova A, Tsvirkun O, Shulga S, Lipskaya G et al. Progress toward measles elimination in the Russian Federation, 2003-2009. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 1): 366-72. doi: 10.1093/infdis/jir083.
- Покровский В.И., Брико Н.И. *Общая эпидемиология с основами доказательной медицины*. 2-е изд. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2012.
- Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т. Особенности распространения и формирования очагов кори в период элиминации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2009; 3: 19-25.
- Бектимиров Г.А. Успехи вакцинопрофилактики, кори, краснухи и эпидемического паротита за рубежом. *Вакцинация*. 2006; 4(46): 4-5.
- Christi A.S., Gay A. The measles initiative: moving toward measles eradication. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 1): 14-17.
- Цвиркун О.В., Лыткина И.Н., Ежлова Е.Б., Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Тураева Н.В. Влияние специфической профилактики против кори на уровень и структуру годовой заболеваемости в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(1): 23-7.
- Герасимова А.Г., Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т., Чава О.О. Эпидемиологический надзор за корью в период элиминации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008; 4(41): 8-12.
- Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Тураева Н.В., Пименова А.С. Структура заболевших корью в период элиминации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 2(63): 21-6.
- Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strebel PM, Okwo-Bele JM et al. Global control and regional elimination of measles, 2000-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(5): 103-7.
- Katz SL, Hinman AR. Summary and conclusions: measles elimination meeting, 16-17 March 2000. *J Infect Dis*. 2004; 189(Suppl 1): 43-7.
- Levin A., Burgess C., Garrison L. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 1): 98-106.
- Sundell N, Dotevall L, Sansone M, Andersson M, Lindh M, Wahlberg T et al. Measles outbreak in Gothenburg urban area, Sweden, 2017 to 2018: low viral load in breakthrough infections. *Euro Surveill*. 2019; 24(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.17.1900114.
- Bitzegeio J, Majowicz S, Matysiak-Klose D, Sagebiel D, Werber D. Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill*. 2019; 24(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.17.1800529.
- Zimmerman LA, Muscat M, Singh S, Ben Mamou M, Jankovic D, Datta S et al. Progress Toward Measles Elimination - European Region, 2009-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(17): 396-401. doi: 10.15585/mmwr.mm6817e1.
- Dascalu S. Measles Epidemics in Romania: Lessons for Public Health and Future Policy. *Front Public Health*. 2019; 7:98. doi: 10.3389/fpubh.2019.00098.
- Ноздрачева А.В., Семененко Т.А., Асатрян М.Н., Шмыр И.С., Ершов И.Ф., Соловьев Д.В. и соавт. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(1): 18-26. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26.
- Hopkins Tanne J. Measles: two US outbreaks are blamed on low vaccination rates. *BMJ*. 2019; 364: 1312. doi: 10.1136/bmj.1312. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.234.18.
- Nelson R. US measles outbreak concentrated among unvaccinated children. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(3): 248. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30074-X.
- Patel M, Lee AD, Redd SB, Clemmons NS, McNall RJ, Cohn AC, Gastañaduy PA. Increase in Measles Cases - United States, January 1-April 26, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(17): 402-4.
- Mankertz A., Mulders M., Shulga S. Molecular genotyping and epidemiology of measles virus transmission in the World Health Organization European Region, 2007-2009. *J Infect Dis*. 2011; 204(Suppl 1): 335-42.
- Smiianov VA, Zaitseva HS, Kurganskaya VA, Dyachenko AG, Zbarazhskiy VP, Smiianov YV, Pilipec OA. Vaccination coverage rates and the incidence of vaccine preventable diseases among children in sumy region of Ukraine. *Wiad Lek*. 2019; 72(2): 255-60.
- Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92(17): 205-27.
- Dabbagh A, Patel MK, Dumolard L, Gacic-Dobo M, Mulders MN, Okwo-Bele JM et al. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66(42): 1148-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.065.
- Tunis MC, Salvadori MI, Dubey V, Baclic O. Updated NACI recommendations for measles post-exposure prophylaxis. *Can Commun Dis Rep*. 2018; 44(9): 226-30. doi: 10.14745/ccdr.v44i09a07.
- Arciuolo RJ, Jablonski RR, Zucker JR, Rosen JB. Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting-New York City, 2013. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(11): 1843-7. doi: 10.1093/cid/cix639
- O'Donnell S, Davies F, Vardhan M, Nee P. Could this be

- measles? *Emerg Med J.* 2019; 36(5): 310-4. doi: 10.1136/emered-2019-208490.
36. Lee CT, Hagan JE, Jantsansengee B, Tumurbaatar OE, Altanchimeg S, Yadamsuren B et al. Increase in Infant Measles Deaths during a Nationwide Measles Outbreak - Mongolia, 2015-2016. *J Infect Dis.* 2019. doi: 10.1093/infdis/jiz140.
  37. Kriss JL, Grant GB, Moss WJ, Durrheim DN, Shefer A, Rota PA et al. Research priorities for accelerating progress toward measles and rubella elimination identified by a cross-sectional web-based survey. *Vaccine.* 2019. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.058.
  38. Таточенко В.К., Озерковский Н.А., Федоров А.М. *Иммунопрофилактика-2014. Справочник.* М.: ПедиатрЪ; 2014.
  39. Noori N, Rohani P. Quantifying the consequences of measles-induced immune modulation for whooping cough epidemiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019; 374(1775): 20180270. doi: 10.1098/rstb.2018.0270.
  40. Moss, W.J., Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 47-53. doi: 10.1093/infdis/jir065.
  41. Keegan R., Dabbagh A, Strebel P., Cochi S. Comparing measles with previous eradication programs: enabling and constraining factors. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 54-61.
  42. Haralambieva IH, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Schaid DJ, Poland GA. Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2019; 18(1): 75-87. doi: 10.1080/14760584.2019.1559063.
  43. Truelove SA, Graham M, Moss WJ, Metcalf CJE, Ferrari MJ, Lessler J. Characterizing the impact of spatial clustering of susceptibility for measles elimination. *Vaccine.* 2019; 37(5): 732-41. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.012.
- of elimination. *Zdorovie naseleniya i sreda obitaniya.* 2009; 3: 19-25. (in Russian)
13. Bektimirov T.A. Successes of vaccination, measles, rubella and mumps abroad. *Vaksinatziya.* 2006; 4(46): 4-5. (in Russian)
  14. Christi A.S., Gay A. The measles initiative: moving toward measles eradication. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 14-7.
  15. Tsvirkun O.V., Lytkina I.N., Ezhlova E.B., Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Turaeva N.V. The influence of specific prophylaxis of measles for level and structure of annual morbidity in the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni.* 2011; 9(1): 23-7. (in Russian)
  16. Gerasimova A.G., Tsvirkun O.V., Tikhonova N.T., Chava O.O. Epidemiological surveillance of measles in the period of elimination. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2008; 4(41): 8-12. (in Russian)
  17. Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T., Turaeva N.V., Pimenova A.S. The structure of cases of measles in the period of elimination. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2012; 2(63): 21-6. (in Russian)
  18. Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strebel PM, Okwo-Bele JM et al. Global control and regional elimination of measles, 2000-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(5): 103-7.
  19. Katz SL, Hinman AR. Summary and conclusions: measles elimination meeting, 16-17 March 2000. *J Infect Dis.* 2004; 189(Suppl 1): 43-7.
  20. Levin A., Burgess C., Garrison L. Global eradication of measles: an epidemiologic and economic evaluation. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 98-106.
  21. Sundell N, Dotevall L, Sansone M, Andersson M, Lindh M, Wahlberg T et al. Measles outbreak in Gothenburg urban area, Sweden, 2017 to 2018: low viral load in breakthrough infections. *Euro Surveill.* 2019; 24(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.17.1900114.
  22. Bitzegeio J, Majowicz S, Matysiak-Klose D, Sagebiel D, Werber D. Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill.* 2019; 24(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.17.1800529.
  23. Zimmerman LA, Muscat M, Singh S, Ben Mamou M, Jankovic D, Datta S et al. Progress Toward Measles Elimination - European Region, 2009-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(17): 396-401. doi: 10.15585/mmwr.mm6817e1.
  24. Dascalu S. Measles Epidemics in Romania: Lessons for Public Health and Future Policy. *Front Public Health.* 2019; 7: 98. doi: 10.3389/fpubh.2019.00098.
  25. Nozdracheva A.V., Semenenko T.A., Asatryan M.N., Shmyr I.S., Ershov I.F., Solov'ev D.V. et al. Immunological susceptibility of metropolis population to measles in its elimination stage. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2019; 18(1): 18-26. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-18-26. (in Russian)
  26. Hopkins Tanne J. Measles: two US outbreaks are blamed on low vaccination rates. *BMJ.* 2019; 364: l312. doi: 10.1136/bmj.l312. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_234\_18.
  27. Nelson R. US measles outbreak concentrated among unvaccinated children. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(3): 248. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30074-X.
  28. Patel M, Lee AD, Redd SB, Clemmons NS, McNall RJ, Cohn AC, Gastañaduy PA. Increase in Measles Cases - United States, January 1-April 26, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(17): 402-4.
  29. Mankertz A., Mulders M., Shulga S. Molecular genotyping and epidemiology of measles virus transmission in the World Health Organization European Region, 2007-2009. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 335-42.
  30. Smiiianov VA, Zaitseva HS, Kurganskaya VA, Dyachenko AG, Zbarazhskiy VP, Smiiianov YV, Pilipec OA. Vaccination coverage rates and the incidence of vaccine preventable diseases

## REFERENCES

1. Titova N.S. Measles: history, present, perspective. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2002; 2: 9-16.
2. Moss WJ. Measles. *Lancet.* 2017; 390(10111): 2490-502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31463-0.
3. Girmay A, Dadi AF. Being unvaccinated and having a contact history increased the risk of measles infection during an outbreak: a finding from measles outbreak investigation in rural district of Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1): 345. doi: 10.1186/s12879-019-3973-8.
4. Onishchenko G.G., Popova A.Yu., Aleshkin V.A. (Ed.) *Measles in Russia: problems of elimination [Kor v Rossii: problemy likvidatsii].* Moscow; Dynastiya; 2017. (in Russian)
5. Muscat M. Who gets measles in Europe? *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 353-65. doi: 10.1093/infdis/jir067.
6. Schoini P, Karampitsakos T, Avdikou M, Athanasopoulou A, Tsoukalas G, Tzouveleki A. Measles Pneumonitis. *Adv Respir Med.* 2019. doi: 10.5603/ARM.a2019.0010.
7. Artemova I.A., Kulichenko T.V. A Measles Outbreak. Is the Threat Real? *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2017; 16(5): 358-61. (in Russian)
8. Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Sadykova D.K. The role of a unified system of surveillance for measles and rubella in the period of measles elimination. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2003; 2: 16-7. (in Russian)
9. De Serres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol.* 2000; 151(11): 1039-48. doi: 10.1093/infdis/jir083.
10. Onishchenko G, Ezhlova E, Gerasimova A, Tsvirkun O, Shulga S, Lipskaya G et al. Progress toward measles elimination in the Russian Federation, 2003-2009. *J Infect Dis.* 2011; 204 (Suppl 1): 366-72. doi: 10.1093/infdis/jir083.
11. Pokrovskiy V.I., Briko N.I. *General epidemiology with the basics of evidence-based medicines. [Obshchaya epidemiologiya s osnovami dokazatelnoy meditsiny].* 2-e Izd. Moscow; GEOTAR-Media. 2012. (in Russian)
12. Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T. Features of distribution and formation of pockets of measles in the period



- among children in sumy region of Ukraine. *Wiad Lek.* 2019; 72(2): 255-60.
31. Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92(17): 205-27.
32. Dabbagh A, Patel MK, Dumolard L, Gacic-Dobo M, Mulders MN, Okwo-Bele JM et al. Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(42): 1148-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.065.
33. Tunis MC, Salvadori MI, Dubey V, Baclic O. Updated NACI recommendations for measles post-exposure prophylaxis. *Can Commun Dis Rep.* 2018; 44(9): 226-30. doi: 10.14745/ccdr.v44i09a07.
34. Arciuolo RJ, Jablonski RR, Zucker JR, Rosen JB. Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting-New York City, 2013. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(11): 1843-47. doi: 10.1093/cid/cix639
35. O'Donnell S, Davies F, Vardhan M, Nee P. Could this be measles? *Emerg Med J.* 2019; 36(5): 310-4. doi: 10.1136/emermed-2019-208490.
36. Lee CT, Hagan JE, Jantsansengee B, Tumurbaatar OE, Altanchimeg S, Yadamsuren B et al. Increase in Infant Measles Deaths during a Nationwide Measles Outbreak - Mongolia, 2015-2016. *J Infect Dis.* 2019. doi: 10.1093/infdis/jiz140.
37. Kriss JL, Grant GB, Moss WJ, Durrheim DN, Shefer A, Rota PA et al. Research priorities for accelerating progress toward measles and rubella elimination identified by a cross-sectional web-based survey. *Vaccine.* 2019. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.058.
38. Tatochenko VK, Ozerkovskii NA, Fedorov AM. *Immunoprofilaktika-2014. Spravochnik.* Moscow: Pediatr, 2014. (In Russian)
39. Noori N, Rohani P. Quantifying the consequences of measles-induced immune modulation for whooping cough epidemiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019; 374(1775): 20180270. doi: 10.1098/rstb.2018.0270.
40. Moss WJ, Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 47-53. doi: 10.1093/infdis/jir065.
41. Keegan R., Dabbagh A, Strebel P, Cochi S. Comparing measles with previous eradication programs: enabling and constraining factors. *J Infect Dis.* 2011; 204(Suppl 1): 54-61.
42. Haralambieva IH, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Schaid DJ, Poland GA. Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2019; 18(1): 75-87. doi: 10.1080/14760584.2019.1559063.
43. Truelove SA, Graham M, Moss WJ, Metcalf CJE, Ferrari MJ, Lessler J. Characterizing the impact of spatial clustering of susceptibility for measles elimination. *Vaccine.* 2019; 37(5): 732-41. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.012.

Поступила 11.07.2019

Принята в печать 12.07.2019

### Сведения об авторах:

**Корсунский Анатолий Александрович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней Сеченовского университета; гл. врач ДГКБ № 9 Департамента здравоохранения Москвы.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.92/93-07.

Колпаков С.Л., Попов А.Ф., Симакова А.И.

**ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ**

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, г. Владивосток, Россия, проспект Острякова, д. 2

В статье представлены данные по выявлению и верификации этиологического диагноза ОРВИ при острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации и при локальных заболеваниях органов дыхания во Владивостоке. Самый высокий средний показатель выявляемости за период с 2011 по 2017 г. был при риновирусной инфекции – 22,8 случаев на 100000 населения. Выявляемость гриппа А (H3N2) составила 19,6‰; гриппа А (H1N1)<sub>pdm</sub> – 15,1‰; гриппа В – 9,8‰. Выявление верифицированных по этиологии ОРВИ имело закономерный сезонный характер. Заболеваемость гриппом, вызываемом представителями семейства Orthomyxoviridae, формировалась зимой и весной. В летне-осенний период формировался подъем заболеваемости вирусами семейства Paramyxoviridae (парагрипп, РС-вирусная инфекция, метапневмовирусная инфекция). Коронавирусная инфекция имела зимнюю сезонность. Риновирусная инфекция, аденовирусная и бакавирусная инфекции характеризовались летне-осенней сезонностью. В соответствии с закономерным характером сезонности и структурой верифицированных случаев по месяцам года вероятность подтверждения диагноза риновирусной инфекции с мая по октябрь составляла от 56,8±5,1% до 62,1±7,5%. Аналогичная ситуация с парагриппом. С мая по ноябрь удельный вес верифицированного парагриппа составлял от 11,6±4,9% до 19,5±4,9% всех подтвержденных случаев ОРВИ. Для гриппа А (H1N1)<sub>pdm</sub> вероятность подтверждения диагноза с декабря по март составляет от 15,4±3,9% до 54,8±5,3%. А при гриппе А (H3N2) в данные месяца – от 5,2±2,4% до 47,6±4,0%. При гриппе В высокая вероятность подтверждения диагноза в весенние месяцы, в марте и апреле, 30,0±3,6% и 26,4±5,2%.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, грипп, парагрипп, риновирусная инфекция, аденовирусная инфекция, диагностика, сезонность, выявляемость.

**Для цитирования:** Колпаков С.Л., Попов А.Ф., Симакова А.И. Диагностика острых респираторных вирусных инфекций: клинические и эпидемиологические закономерности. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(2): 61-68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-61-68>.

Kolpakov S.L., Popov A.F., Simakova A.I.

**DIAGNOSIS OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL REGULARITIES**

State Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University of the Ministry of Public Health Russian Federation», 690002, Vladivostok

Data on identification and verification of the etiologically diagnosis of a acute respiratory viral infections are presented in article at sharp upper respiratory tract infections of the multiple and not specified localization and at local diseases of respiratory organs in Vladivostok. The highest average value of detectability from 2011 for 2017 was at a rinoviral infection – 22,8 cases %<sub>ooo</sub>. The detectability of flu A (H3N2) was 19,6‰; flu A (H1N1) – 15,1‰; flu B – 9,8‰. Detection of the acute respiratory viral infections verified on an etiology had natural seasonality. The incidence of flu, caused by representatives of the Orthomyxoviridae family, was formed in the winter and in the spring. During the summer-autumnal period rise in incidence of Paramyxoviridae family viruses was formed (paraflu, RS-viral infection, a metapneumoviral infection). The Coronaviral infection had winter seasonality. The Rinoviral infection, adenoviral and bakaviral infections were characterized by summer-autumnal seasonality. According to the nature of seasonality and structure of the verified cases on months of year the probability of confirmation of the diagnosis of a rinoviral infection from May to October was from 56,8±5,1% to 62,1±7,5%. Similar situation develops with paraflu. From May to November the specific weight of the verified paraflu was from 11,6±4,9% to 19,5±4,9% of all confirmed SARS cases. For flu A (H1N1) the probability of confirmation of the diagnosis from December to March is from 15,4±3,9% to 54,8±5,3%. And at flu A (H3N2) in data of month – from 5,2±2,4% to 47,6±4,0%. At flu B high probability of confirmation of the diagnosis in spring months, in March and April, 30,0±3,6% and 26,4±5,2%.

**Key words:** acute respiratory viral infections; flu; paraflu; rinoviral infection; adenoviral infection; diagnostics; seasonality; detectability.

**For citation:** Kolpakov S.L., Popov A.F., Simakova A.I. Diagnosis of acute respiratory viral infections: clinical and epidemiological regularities. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(2): 61-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-61-68>.

**For correspondence:** **Sergej L. Kolpakov**, associate professor of epidemiology and military epidemiology of The State Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University of the Ministry of Public Health Russian Federation», E-mail: kolpakovsl@mail.ru

**Information about authors:**Kolpakov S.L., <http://orcid.org/0000-0001-9495-6190>

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 16.04.2018

Accepted 15.07.2019

**Для корреспонденции:** Колпаков Сергей Леонидович, доцент каф. эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, канд. мед. наук, доцент, E-mail: kolpakovsl@mail.ru

## Введение

Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, а также локальные формы поражения органов дыхания (пневмонии, ангины, риниты, ларингиты, фарингиты, бронхиты) как правило не считают «болезнями цивилизации». Однако при одних из перечисленных диагнозов – все, а при других – большинство случаев заболевания относятся к инфекциям с аэрозольным механизмом передачи, которые имеют самые высокие показатели заболеваемости и распространенности [1-3]. И это при остром течении и неучете случаев без обращения за медицинской помощью. Многие из перечисленных болезней вызываются вирусами, но охват пациентов лабораторными исследованиями на них не достаточен [4-7]. Можно сказать, пользуясь популярным словосочетанием, что в современных условиях «бремя» острых вирусных инфекций органов дыхания для населения чрезмерно: они распространяются бесконтрольно, а профилактика не эффективна. Поэтому вопросы этиологической диагностики, лечения таких больных и профилактики очень актуальны.

Для решения клинических вопросов, а также для осуществления профилактики важно знать закономерности заболеваемости и факторы риска. Однако не высокая доля охвата лабораторной диагностикой, верификацией диагнозов этой многочисленной группы больных, а также изучение, преимущественно «эпидемических сезонов по гриппу» и пациентов из отдельных лечебных учреждений приводит к тому, что эпидемиологические данные в публикациях фрагментарны [3, 5]. На результаты исследований и выводы оказывают влияние случайные факторы. Поэтому установление эпидемиологических закономерностей заболеваемости ОРВИ с верифицированными по этиологии диагнозами является актуальной задачей.

Цель исследования – изучить вопросы эффективности и качества этиологической диагностики при ОРВИ. Выявить и обосновать закономерности заболеваемости в многолетней и годовой динамике. На этой основе рассмотреть прогностическую ценность клинической семиотики для этиологической постановки диагноза.

## Материалы и методы

Исследование ретроспективное, описательно-оценочное, клинко-эпидемиологическое. В работе использованы данные журнала учета вирусологического обследования больных ОРВИ лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» за 2011–2017 гг. по г. Владивостоку. Статистические данные по заболеваемости «острыми инфекциями верхних дыхательных пу-

тей множественной и неуточненной локализации» и пневмонией по Владивостоку (форма № 2), а также по численности населения предоставлены ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае».

Проанализированы данные на 17 029 проб биологического материала от больных ОРВИ, ОРЗ, ангинами, бронхитами, ларингитами, назофарингитами, ринофарингитами, пневмонией. Постановка этиологического диагноза основывалась на клинике, лабораторных методах, во всех случаях верифицировалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Анализировались многолетние данные выявления этиологически установленных форм ОРВИ, годовая динамика, структура первичных диагнозов. Многолетние данные представлены по абсолютному количеству случаев. Для сравнения с другими объектами рассчитаны относительные показатели «выявляемости» (на 100 000 населения) гриппа А (H3N2), гриппа А (H1N1)<sub>pdm</sub>, гриппа В; риновирусной инфекции; парагриппа, метапневмовирусной инфекции, респираторно-синцитиальной вирусной (РС вирусной) инфекции; аденовирусной инфекции; бокавирусной инфекции; коронавирусной инфекции.

Годовая динамика выявления этиологически расшифрованных ОРВИ анализировалась по среднему абсолютному количеству больных по месяцам. В качестве средней величины использовалась взвешенная медиана за 2011–2017 гг. Для этого в ранжированном ряду показателей семи лет рассчитывалась средняя арифметическая величина 3, 4 и 5 рангов. Оценка потенциальной эффективности клинической семиотики для этиологической диагностики ОРВИ по месяцам календарного года осуществлялась по показателю: диагностическая ценность положительного результата (+PV). Он рассчитывался как удельный вес этиологической формы ко всем подтвержденным ПЦР случаям ОРВИ за рассматриваемый месяц. Статистическая обработка проводилась традиционными методами с расчетом экстенсивных показателей и доверительных границ ( $P \pm 2m$ ) [8].

Для визуализации закономерностей и особенностей многолетней динамики выявления больных с верифицированными диагнозами ОРВИ график построен с использованием логарифмической шкалы.

## Результаты

За период с 2011 по 2017 гг. вирусологическая лаборатория сделала исследования 17 029 проб биологического материала от больных острыми респираторными заболеваниями (ОРВИ, ОРЗ, ангины, бронхиты, ларингиты, пневмонии) для этиологической диагностики. Из них 3601 проба дала положительный результат методом ПЦР на один

вирус ОРВИ (21,1%), 26 – на два вируса (0,2%) и 13 402 – отрицательный (78,7%). При моно инфекциях структура была следующая: на вирус гриппа А (H3N2) приходится 22,6%, гриппа А (H1N1)<sub>pdm</sub> – 17,4%, гриппа В – 11,2%. Доля возбудителей ОРВИ не гриппозной этиологии составляла: риновирусов – 26,3%; вирусов парагриппа – 6,8%; аденовирусов – 4,9%; метапневмовирусов – 4,2%; РС вирусов – 3,8%; бокавирусов – 2,3%; коронавируса – 0,4%.

Микст инфекции диагностировались редко. Мы располагаем данными на 26 случаев. Доля риновирусов в формировании микст инфекции – 25,0%; РС вирусов – 19,2%; вирусов парагриппа – 13,5%; аденовирусов – 11,5%; бокавирусов – 9,6%. Удельный вес сочетанных инфекций с участием вируса гриппа В (7,7%) и гриппе А (11,5%) был не высоким. Доля метапневмовирусной инфекции была низкой (1,9%), а случаев с участием коронавируса не установлено.

Согласно данным официальной статистической отчетности (Форма № 2) во Владивостоке за рассматриваемые годы регистрировалось «острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации» от 87 575 (2015 г.) до 113 556 случаев (2016 г.). Это соответствует заболеваемости от 14,9% до 19,0%. Пневмонии регистрировалось от 1418 случаев в 2012 г. до 5828 в 2016 г. При показателях заболеваемости от 0,2% до 1,0%. Локальные формы поражения верхних и нижних дыхательных путей в данной форме «Сведения об инфекционных и паразитарных инфекциях» не учитываются. Количество проведенных по показаниям (клиническим, эпидемиологическим и другим) вирусологических исследований значительно ниже распространенности инфекций дыхательных путей. Следовательно даже прибли-

зительными интенсивными показателями заболеваемости этиологически расшифровываемыми ОРВИ (теми, на которые в Приморском крае проводится ПЦР диагностика) мы не располагаем. Однако можно рассчитать показатель «выявляемости», зависящий как от заболеваемости, так и охвата больных лабораторной диагностикой и ее эффективности. Самый высокий средний показатель выявляемости за период с 2011 по 2017 г. был при риновирусной инфекции – 22,8 случаев на 100 000 населения. При гриппе А (H3N2) выявляемость составила 19,6‰; гриппе А (H1N1)<sub>pdm</sub> – 15,1‰; гриппе В – 9,8‰. Остальные этиологически расшифрованные формы ОРВИ выявлялись значительно реже: парагрипп – 5,9‰; аденовирусная инфекция – 4,3‰; метапневмовирусная инфекция – 3,7‰; РС вирусная инфекция – 3,4‰; бокавирусная инфекция – 2,0‰; коронавирусная инфекция – 0,4‰.

Если принять, что численность населения за рассматриваемые годы менялась не значительно, то можно динамику выявления больных рассмотреть в абсолютных цифрах (рис. 1). При риновирусной инфекции, аденовирусной инфекции, бокавирусной инфекции, метапневмовирусной инфекции, РС вирусной инфекции и парагриппе, условно говоря при инфекциях не гриппозной группы, различается количество выявленных случаев, но особенности динамики одинаковые. Отмечается умеренно выраженная цикличность с продолжительностью периодов от 4 до 5 лет. При этом годы подъемов и спадов совпадают, проявления формируются синхронно. А вот при гриппе А (H1N1)<sub>pdm</sub>, гриппе А (H3N2) и гриппе В общих закономерностях многолетней динамики установить не удалось. Но определено, что в годы, когда

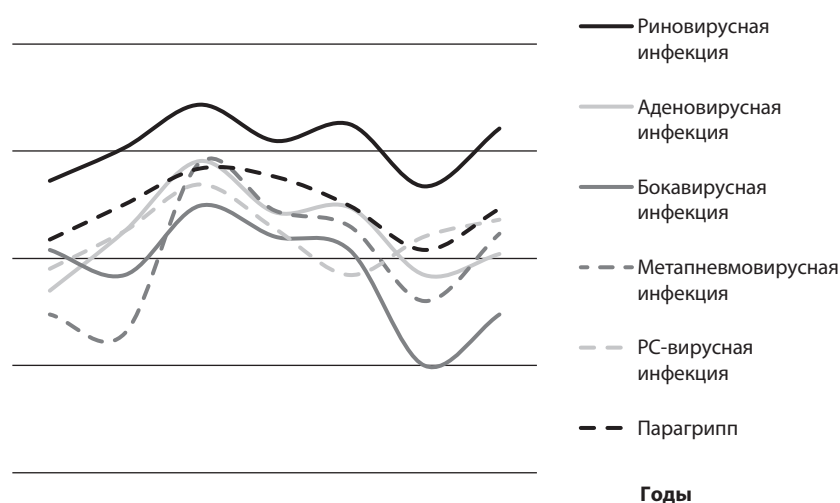


Рис. 1. Многолетняя динамика выявления больных ОРВИ не гриппозной этиологии во Владивостоке с 2011 по 2017 г. По оси абсцисс – годы, по оси ординат – абсолютное количество случаев.

ОРВИ не гриппозной этиологии выявлялись реже (2012, 2014, 2016 г.), один из вариантов возбудителя гриппа выявлялся часто.

Расшифрованные по этиологии ОРВИ во Владивостоке наиболее часто проходили под первичным диагнозом острого респираторного заболевания: от 56,3% случаев при коронавирусной инфекции до 86,4% при парагриппе. У небольшой части больных ставился первичный этиологический диагноз «грипп» и «аденовирусная инфекция». Он был истинным при гриппе А у 12,0% больных, при гриппе В у 14,8%. Ложный диагноз «грипп» встречался при риновирусной инфекции в 1,1% случаев. Первичный этиологический диагноз «аденовирусная инфекция» был поставлен у 2,8% больных этой формой. И был ложным в 2,6% при бокавирусной инфекции и в 1,8% при гриппе В. Других этиологических диагнозов по клинической картине (первичных диагнозов) не ставилось. Это свидетельствует об актуальности овладения клинической семиотикой и эффективного ее использования для совершенствования диагностической работы в группе больных ОРВИ.

У части больных ОРВИ с верифицированными диагнозами в клинической картине преобладали локальные симптомы поражения верхних и нижних дыхательных путей и пневмонии, что определило постановку первичного диагноза по локализации поражения (пневмония, ангина, ринит, ларингит, фарингит...). У больных метапневмовирусной инфекцией в 18,3% был первичный диагноз локального поражения дыхательных путей и в 16,7% – пневмония. Симптомы поражения дыхательных путей определили клинический диагноз в 13,2% при бокавирусной инфекции и в 12,4% при аденовирусной инфекции. Первичный диа-

гноз пневмония ставился часто при коронавирусной инфекции (37,5%), аденовирусной инфекции (12,9%), риновирусной инфекции (12,6%).

Для верифицированных ОРВИ можно выделить и наиболее характерные первичные клинические диагнозы локального поражения дыхательных путей. При гриппе А назофарингит составлял 32,7% всех случаев. При метапневмовирусной инфекции – ангина (5,5%). При гриппе В – назофарингит (4,4%). При парагриппе – ларингит (4,1%). При аденовирусной инфекции 4,1% первичных диагнозов приходится на ангину. Риновирусная инфекция характеризовалась высокой вариабельностью локализации поражений и устанавливались все перечисленные первичные клинические диагнозы. При этом минимальная доля приходилась на ларингит (2,0%), максимальная – назофарингит (8,8%). Долю случаев с клиникой локального поражения дыхательных путей при бокавирусной инфекции (бронхит – 1,6%) и при РС вирусной инфекции (ангина и бронхит – по 1,4%), считать значимой сложно.

Специфичность симптомов локального поражения дыхательных путей для этиологической диагностики при острых инфекциях верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, на которые и приходится большая доля верифицированных случаев, в данной статье не рассматривается.

О необходимости совершенствования клинической диагностики свидетельствуют лабораторные данные, а именно не высокая частота положительных исследований на вирусы. При пневмонии не удалось установить вирусную природу в 87,5% случаев. В качестве этиологического фактора в 4,7% показан вирус гриппа А, в 4,0% – ринови-

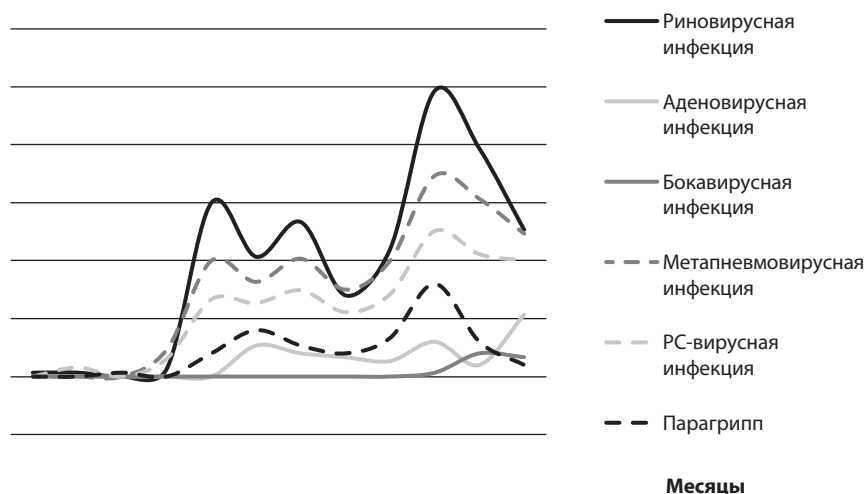


Рис. 2. Годовая динамика выявления больных с верифицированными диагнозами ОРВИ не гриппозной этиологии во Владивостоке. Типовые данные за 2011-2017 г. По оси «абсцисс» – месяцы, по оси ординат – среднее количество случаев.

рус. При локальном поражении дыхательных путей не удалось установить вирусную этиологию заболевания от 74,0% при ангине, до 91,8% при ларингите. Исключением стали назофарингиты и ринофарингиты, при которых в 50,4% получены положительные результаты ПЦР на вирусы. При этом, 32,7% приходилось на грипп А; 8,8% – риновирусную инфекцию; 4,4% – грипп В; 2,7% – аденовирусную инфекцию.

Для совершенствования клинической диагностики и профилактики ОРВИ нами изучены эпидемиологические закономерности годовой динамики – устойчивые характеристики сезонности. По их наличию все ОРВИ были разделены на две группы. Первая – это риновирусная инфекция, аденовирусная инфекция, бокавирусная инфекция, метапневмовирусная инфекция, РС вирусная инфекция, парагрипп (рис. 2). Для них характерны сезонные подъемы с мая по декабрь. Вторая группа это грипп А (H1N1)<sub>pdm</sub>, грипп А (H3N2), грипп В (рис. 3) и коронавирусная инфекция. Для них характерна сезонность с января по апрель.

В первой группе инфекций наиболее часто диагностировались риновирусная инфекция, метапневмовирусная инфекция и РС-вирусная инфекция. Они имеют в годовой динамике общие закономерности и синхронное формирование особенностей. У парагриппа и аденовирусной инфекции сезонный подъем выявленных случаев менее интенсивный, начинается позднее, но в целом соответствует закономерностям других инфекций из этой группы. Бокавирусная инфекция отличалась низкой выявляемостью и непродолжительным эпидемическим периодом: ноябрь–декабрь. Закономерный характер проявлений свидетельствует об эндемичности возбудителей болезней этой группы и общих механизмах формирования заболеваемости. В группе гриппа А и В сезонность выявления больных также является закономерной.

Это связано с сезонным, эндемичным гриппом. Распространение экзотических (завозных) вариантов этих возбудителей в не сезонный период взвешенная медиана не показала, нивелировала случайные проявления. Но на характер типовой кривой в сезонный период их влияние очевидно: имеется много особенностей.

Следовательно, как и многолетняя динамика при ОРВИ не гриппозной этиологии, годовая динамика имеет общие проявления, является закономерной, но не типичной для инфекций органов дыхания. В группе гриппа выявляется характерная типичная сезонность с особенностями динамики. Однако в многолетней динамике общие проявления отсутствуют. Годы риска по заболеваемости гриппом это как благополучные, так и неблагополучные годы по ОРВИ не гриппозной группы, имеющей в многолетней динамике закономерный характер заболеваемости.

Структура этиологически расшифрованных случаев ОРВИ по месяцам (рис. 4) позволяет рассматривать удельный вес инфекции, как показатель прогностической ценности использованного набора клинических симптомов (стандартного определения случая) для постановки диагноза. Или как вероятность подтверждения диагноза в группе больных острыми респираторными инфекциями с установленной этиологией. Вероятность подтверждения диагноза риновирусной инфекции с мая по октябрь составляла от  $56,8 \pm 5,1\%$  до  $62,1 \pm 7,5\%$ , что оправдывает постановку этиологического диагноза по клинике. Аналогичная ситуация и с парагриппом. С мая по ноябрь удельный вес верифицированного парагриппа составлял от  $11,6 \pm 4,9\%$  до  $19,5 \pm 4,9\%$  всех подтвержденных случаев ОРВИ. Если при инфекции есть специфические симптомы, то их наличие у пациента будет определять уже высокую вероятность подтверждения диагноза в это время. Для гриппа А (H1N1)<sub>pdm</sub>

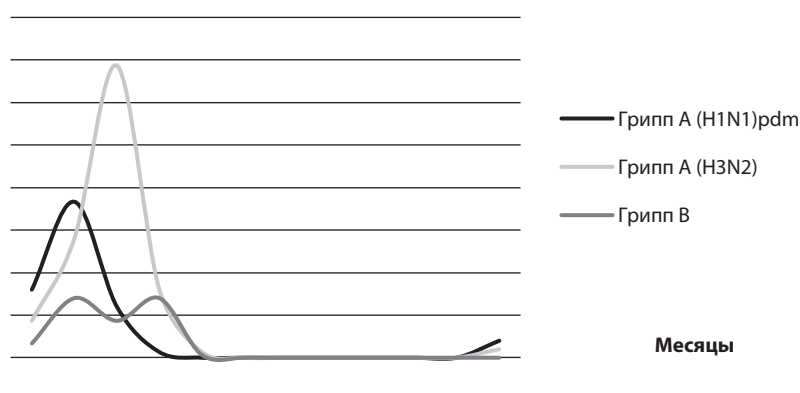


Рис. 3. Годовая динамика выявления больных гриппом во Владивостоке. Типовые данные за 2011-2017 г. По оси абсцисс – месяцы, по оси ординат – среднее количество случаев.

вероятность подтверждения диагноза с декабря по март составляет от 15,4±3,9% до 54,8±5,3%. А при гриппе А (H3N2) в данные месяца – от 5,2±2,4% до 47,6±4,0%. При гриппе В высокая вероятность подтверждения диагноза в весенние месяцы, в марте и апреле, 30,0±3,6% и 26,4±5,2%.

При метапневмовирусной инфекции значимый удельный вес среди подтвержденных диагнозов отмечается летом, в июле (9,6±4,6%) и августе (11,3±6,0%). Как и при аденовирусной инфекции (от 11,3±6,0% до 11,8±5,0%). А вот при парагриппе значимая доля подтвержденных диагнозов отмечается с июня по ноябрь (от 14,6±6,1% до 19,5±4,9%). Таким образом, при наличии специфических симптомов у рассматриваемых инфекций удельный вес подтвержденных диагнозов по месяцам является ценным статистическим показателем прогностической ценности. В соответствии с этим критерием прогностическая ценность подтверждения диагноза при коронавирусной инфекции и бокавирусной инфекции не высокая, что соответствует низкой распространенности этих болезней.

### Обсуждение

Сравнительная характеристика полученных результатов с данными опубликованных исследований показала, что структура этиологически расшифрованных ОРВИ во Владивостоке, как и частота верификации диагноза отличалась от других городов и территорий [4-6]. Не высокий удельный вес положительных находок вирусов (21,3%) при ОРВИ и локальных формах болезней органов

дыхания вероятно связан и с тем, что в долю отрицательных результатов вошли не только не диагностированные вирусные инфекции, но и как диагностированные, так и не диагностированные бактериальные инфекции. А как известно, при таких болезнях как ангина и пневмония высока доля стрептококковой (группы А) инфекции и пневмококковой инфекции [9].

В структуре верифицированных диагнозов ОРВИ вирусной этиологии во Владивостоке удельный вес гриппа выше, чем в других исследованиях. Это может быть связано с частотой заносов возбудителей, формирующих эпидемическую ситуацию. Конечно влияют и особенности лабораторной диагностики на разных объектах, время исследования и контингент больных [10]. В сравниваемых работах этиологическая структура дается в эпидемические по гриппу периоды и только для вирусов.

Установленная сезонность гриппа является типичной для инфекций с аэрозольным механизмом передачи. Напротив, для инфекций 1-й группы время сезонного периода необычно и требует объяснения. Эти особенности сезонного подъема ОРВИ во Владивостоке нами ранее уже отмечались [11]. Считается, что летом аэрозольный механизм передачи угнетается. И действительно, в августе при всех инфекциях этой группы, а также частично в июне и июле отмечается снижение количества больных. Это делит сезонный период на две составляющие: весенне-летний и выраженный осенне-зимний подъемы. Однако одного сезонного фактора для объяснения годовой динамики

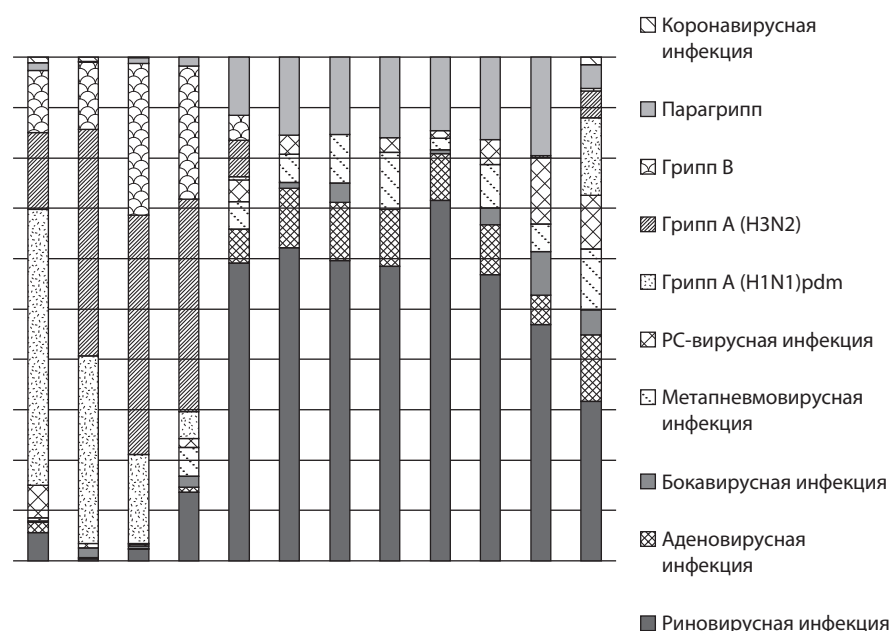


Рис. 4. Структура этиологически подтвержденных диагнозов ОРВИ по месяцам календарного года. Данные за 2011-2017 г. по Владивостоку. По оси абсцисс – месяцы, по оси ординат – удельный вес нозологической формы в процентах ко всем верифицированным в данном месяце случаям ОРВИ.

не достаточно. Поскольку регулярное угнетение механизма передачи летом должно было сместить сезонный подъем на зимние месяцы. Этого не произошло. Следовательно, в зимний период действует более сильный фактор, каковым может быть конкурентное воздействие со стороны гриппа А и В. Его механизмы еще не установлены, но наличие обосновано в концепции интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса [12].

Возможно, более патогенные возбудители гриппа распространяются в оптимальное для инфекций органов дыхания время. Другие инфекции с аэрозольным механизмом передачи и низко патогенными возбудителями («простудные болезни») формируют сезонный подъем в не типичное время. Они вариабельны по серотипам, что определяет их высокие адаптивные способности и частое носительство. А в нашей работе в пользу этого косвенно говорит то, что возбудители этой группы широко представлены в структуре микст инфекций. Доля риновирусов составляет 25,0%. При других инфекциях этой группы доля в структуре микст инфекций выше, чем при моно инфекциях: при парагриппе (13,5% и 6,8%), аденовирусной инфекции (11,5% и 4,9%), бокавирусной инфекции (9,6% и 2,3%). Уместно вспомнить старую гипотезу, что не типичные проявления заболеваемости кишечными и аэрозольными инфекциями могут объясняться особенностями клонального строения популяций возбудителей и их сохранением в межсезонный период [13].

Таким образом, сезонность ОРВИ во Владивостоке имела закономерный характер. Заболеваемость гриппом, вызываемом представителями семейства вирусов *Orthomyxoviridae*, формировалась зимой и весной. В летне-осенний период формировался подъем заболеваемости вирусами семейства *Paramyxoviridae* (парагрипп, РС-вирусная инфекция, метапневмовирусная инфекция). Если дополнить данные сезонностью детскими вирусными инфекциями из семейства парамиксовирусов (паротит и корь), то можно утверждать, что миксовирусы (термин не таксономический) с аэрозольным механизмом передачи имеют способность поражать человека всех возрастов на протяжении всего календарного года. При этом во Владивостоке эта патология составляет 66,0% этиологически установленной заболеваемости ОРВИ. Из представителей других семейств только риновирусная инфекция (*Rhinoviridae*) имела высокий удельный вес (26,3%) и летне-осеннюю сезонность. Вероятно наличие большого количества серотипов (более 100) [4] позволило им занять экологическую нишу среди инфекций с аэрозольным механизмом передачи, да и то в неблагоприятный сезон и преимущественно

среди взрослых.

Интересно, что все 16 случаев коронавирусной инфекции сформировались в типичный для гриппа сезон. При этом особенности резервуара и патогенности возбудителя похожи на грипп [14], который, как мы видим, не уступает своей экологической ниши. Не является ли закономерный характер заболеваемости ОРВИ результатом эволюционного, популяционно-филогенетического механизма? Это возможно, поскольку в борьбе за экологические ниши формируются механизмы передачи, идет процесс видообразования и уже вторично происходит территориальное и временное (сезонность и многолетняя цикличность) распределение заболеваемости отдельными нозологическими формами.

### Выводы

Выявление верифицированных по этиологии ОРВИ имело закономерный сезонный характер. Заболеваемость гриппом, вызываемом представителями семейства *Orthomyxoviridae*, формировалась зимой и весной. В летне-осенний период формировался подъем заболеваемости вирусами семейства *Paramyxoviridae* (парагрипп, РС-вирусная инфекция, метапневмовирусная инфекция). Коронавирусная инфекция имела зимнюю сезонность. Риновирусная инфекция, аденовирусная и бокавирусная инфекции характеризовались летне-осенней сезонностью.

Установлено, что от удельного веса нозологической формы среди верифицированной заболеваемости ОРВИ, зависит прогностическая ценность диагностического комплекса симптомов. Она имеет разную величину по месяцам календарного года, что следует учитывать при клинической диагностике ОРВИ.

Выявлен значимый удельный вес верифицированных диагнозов инфекций вирусной этиологии при локальных формах острого поражения органов дыхания. Это позволяет поставить вопрос о необходимости и возможности расширения списка включенных в отчетную статистическую форму № 2 болезней органов дыхания, данные о заболеваемости которыми необходимы для совершенствования оперативной противоэпидемической работы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова И.В. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000-2015 гг.: успех или провал? *Инфекционные болезни: новости, мнения, обсуждение*. 2017; 3(20): 11-20.
2. Кареткина Г.Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обсуждение*. 2015; 4: 25-34.
3. Еропкин М.Ю., Карпова Л.С., Коновалова Н.И., Лобова Т.Г., Петрова П.А., Еропкина Е.М. и др. Грипп в сезоне 2014-2015 гг. в России: эпидемиология и свойства вирусов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 6: 4-11.



4. Купченко А.Н., Понежева Ж.Б. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. *Журнал международной медицины*. 2016; 2(19): 51-7.
5. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А. и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014 гг. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(3): 62-70.
6. Горностаева Ю.А., Романова Т.С. Актуальные вопросы профилактики респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2012; 7: 42-6.
7. Janak A. Patel, S. Nair, Krystal Revai. Nasopharyngeal acute phase cytokines in viral upper respiratory infection. *The Pediatric Infection Disease Journal*. 2009; 11: 1002-7.
8. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. *Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала*. Новосибирск: Наука-Центр; 2011.
9. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. *Стрептококки и стрептококкозы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
10. Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко К.А., Зенин И.В. Клиника гриппа, вызванного разными серотипами вируса. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 6: 29-33.
11. Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Симакова А.И., Дмитренко К.А. Клиническая и эпидемиологическая семиотика в диагностике этиологии острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 5(21): 268-73.
12. Яковлев А.А. Концепция интеграционно – конкурентного развития эпидемического процесса. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2006; 3: 10-15.
13. Беляков В.Д., Каминский Г.Д. Структура популяций возбудителей инфекционных болезней и механизм развития эпидемического процесса. *Журн. микробиол.* 1993; 1: 40-5.
14. Львов Д.К., Колобухин Л.В., Дерягин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обсуждение*. 2015; 4: 35-42.
5. L'vov N.I., Pisareva M.M., Mal'cev O.V., Buzickaja Zh.V., Afanas'eva V.S., Mihajlova M.A. et al. Features of etiological structure of a SARS in separate age and professional groups of the population of St. Petersburg during an epidemic season of 2013-2014. *Zhurnal infektologii*. 2014; 6(3): 62-70. (in Russian)
6. Gornostaeva Ju.A., Romanova T.S. Topical issues of prevention of respiratory infections. *Meditinskij sovet*. 2012; 7: 42-6. (in Russian)
7. Janak A. Patel, S. Nair, Krystal Revai. Nasopharyngeal acute phase cytokines in viral upper respiratory infection. *The Pediatric Infection Disease Journal*. 2009; 11: 1002-7.
8. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. *Epidemiological analysis: Methods of statistical processing of material. [Epidemiologicheskij analiz: Metody statisticheskoy obrabotki materiala]*. Novosibirsk; Nauka-Centr; 2011. (in Russian)
9. Pokrovskiy V.I., Briko N.I., Ryapis L.A. *Streptococci and streptococcosis. [Streptokokki i streptokokkozy]*. Moscow; GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
10. Popov A.F., Simakova A.I., Dmitrenko K.A., Zenin I.V. Clinical and epidemiological semiotics in diagnostics of an etiology of acute respiratory viral infections at adults. *Epidemiologiya I infeksionnye bolezni*. 2015; 6: 29-33. (in Russian)
11. Popov A.F., Kolpakov S.L., Simakova A.I., Dmitrenko K.A. Clinical and epidemiological semiotics in diagnostics of an etiology of acute respiratory viral infections at adults. *Epidemiologiya I infeksionnye bolezni*. 2016; 5(21): 268-73. (in Russian)
12. Jakovlev A.A. The concept integrate - competitive development of epidemic process. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 3: 10-5. (in Russian)
13. Belyakov V.D., Kaminskiy G.D. Population structure of the causative agents of infectious diseases and mechanism of development of epidemic process. *Zhurnal mikrobiologii*. 1993; 1: 40-5. (in Russian)
14. L'vov D.K., Kolobuhin L.V., Deryagin P.G. Coronavirus infection. Heavy sharp respiratory syndrome. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obsuzhdenie*. 2015; 4: 35-42. (in Russian)

REFERENCES

1. Shestakova I.V. Infectious morbidity in the Russian Federation in 2000-2015: success or failure? *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obsuzhdenie*. 2017; 3(20): 11-20. (in Russian)
2. Karetkina G.N. Flu, SARS: problems of prevention and treatment. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obsuzhdenie*. 2015; 4: 25-34. (in Russian)
3. Eropkin M.Yu., Karpova L.S., Konovalova N.I., Lobova T.G., Petrova P.A., Eropkina E.M. et al. Flu in a season of 2014-2015 in Russia: epidemiology and properties of viruses. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2015; 6: 4-11. (in Russian)
4. Kupchenko A.N., Ponezheva Zh.B. Modern principles of diagnostics and treatment of a SARS. *Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny*. 2016; 2(19): 51-7. (in Russian)

Поступила 16.04.2019

Принята в печать 15.07.2019

Сведения об авторах:

**Колпаков Сергей Леонидович**, канд. мед. наук, доцент, каф. эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, E-mail: kolpakovsl@mail.ru; **Попов Александр Федорович**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», E-mail: doctor.popov@mail.ru; **Симакова Анна Ивановна**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», E-mail: anna-inf@yandex.ru

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 619.98-022:579.862-078

Белая О.Ф.<sup>1</sup>, Потекаева С.А.<sup>1,2</sup>, Волчкова Е.В.<sup>1</sup>, Паевская О.А.<sup>1</sup>, Зуевская С.Н.<sup>1</sup>, Анохина Г.И.<sup>1</sup>, Юдина Ю.В.<sup>1</sup>, Айвазян С.Р.<sup>1</sup>

## РЕАКТИВНОСТЬ Т-КЛЕТОК НА АНТИГЕНЫ СТРЕПТОКОККА ПРИ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

<sup>1</sup>ФГАОУ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия, Трубевская ул., д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 2, 105275, г. Москва, Россия, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15

*Рожь – широко распространенное инфекционное заболевание, с тяжелыми геморрагическими формами, частым рецидивированием и осложнениями. Активация Т-клеточного иммунитета отдельными антигенами стрептококка определяет характер течения и исходы рожки. Лазеротерапия широко применяется в лечении рожки, однако, показания к её назначению часто эмпирические, лабораторные критерии показаний к назначению отсутствуют. Цель – изучение эффективности инфракрасной лазеротерапии по показателям динамики миграции лейкоцитов in vitro на антигены S. pyogenes.*

**Материалы и методы.** *Обследованы 95 больных рожкой (55 женщин и 40 мужчин) в возрасте 20-65 лет, из них 34 – с первичной рожкой конечностей, 23 – лица, 39 – рецидивирующей рожкой конечностей. Все больные получали базисную антибактериальную терапию. Лазеротерапия области местного очага проведена у 30 человек из них. Миграция лейкоцитов определена в скрининговом тесте клеточной миграции (СТКМ) in vitro при стимуляции полисахаридом (П), поверхностными белками (Б) и антигеном L-форм S. pyogenes в различных концентрациях. Результаты. Лазеротерапия больных рожкой оказывала заметный иммуномодулирующий эффект в реакции клеток крови на полисахарид и поверхностные белки. При этом у больных с эритематозно-геморрагической формой рожки клинический эффект проявлялся в меньшей длительности эритемы, отека, геморрагий, регионарного лимфаденита. Заключение. Метод СТКМ, позволяющий оценивать миграцию лейкоцитов на поверхностные специфические антигены стрептококка, может быть использован в качестве метода скрининга больных рожкой, у которых лазеротерапия может оказать более выраженный эффект.*

Ключевые слова: рожка; иммунитет; СТКМ; антигены S. pyogenes; лазеротерапия.

**Для цитирования:** Белая О.Ф., Потекаева С.А., Волчкова Е.В., Паевская О.А., Зуевская С.Н., Анохина Г.И., Юдина Ю.В., Айвазян С.Р. Реактивность Т-клеток на антигены стрептококка при лазеротерапии больных рожкой. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(2):69-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-69-76>.

Belaia O.F.<sup>1</sup>, Potekayeva S.A.<sup>1,2</sup>, Volchkova E.V.<sup>1</sup>, Payevskaya O.A.<sup>1</sup>, Zuevskaya S.N.<sup>1</sup>, Anokhina G.I.<sup>1</sup>, Yudina Yu.V.<sup>1</sup>, Ayvazyan S.R.<sup>1</sup>

T-CELL REACTIVITY TO ANTIGENS OF STREPTOCOCCUS IN ERYZIOPELAS PATIENTS ON LASER THERAPY

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, bld. 2, Russia;

<sup>2</sup> State Budget Institution of Health Care «Infectious clinical hospital № 2» of the Moscow Department of Health, 105275, Moscow, ul. Sokolinoy Gory 8, bld. 15, Russia

*Erysipelas is a widespread infectious disease, with severe hemorrhagic forms, frequent recurrence and complications. Activation of T-cell immunity by individual streptococcus antigens determines the nature of the course and outcomes of erysipelas. Laser therapy is widely used in the treatment of erysipelas, however, indications for its purpose are often empirical, laboratory criteria for indications for purpose are absent. The goal is to study the effectiveness of infrared laser therapy in terms of the dynamics of leukocyte migration in vitro in response to S. pyogenes antigens. Materials and methods. 95 patients with erysipelas (55 women and 40 men) aged 20–65 years were examined, of which 34 were with primary erysipelas of extremity, 23 were with face erysipelas, 39 were with relapsed erysipelas of extremity. All patients received basic antibiotic therapy. Laser therapy of the local focus area was performed in 30 of them. The leukocyte migration is determined in vitro by screening test of cell migration (STCM) during stimulation with polysaccharide, surface proteins, and the antigen of L-forms of S. pyogenes in various concentrations. Results. Laser therapy of patients with erysipelas had a noticeable immunomodulatory effect in the reaction of blood cells to the polysaccharide and surface proteins. At the same time, in patients with erythematous-hemorrhagic form of erysipelas, the clinical effect was manifested in a shorter duration of erythema, edema, hemorrhages, and regional lymphadenitis. Conclusion. The STCM method, which makes it possible to evaluate the migration of leukocytes to the surface specific antigens of streptococcus, can be used as a screening method for patients with erysipelas, in whom laser therapy may have a more pronounced effect.*

Key words: erysipelas; immunity; screening test of cell migration; S.pyogenes antigens; laser therapy.

Для корреспонденции: Белая Ольга Федоровна, доктор мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), E-mail: [ofbelaya@mail.ru](mailto:ofbelaya@mail.ru)

**For citation:** Belaia O.F., Potekaeva S.A., Volchkova E.V., Payevskaya O.A., Zuevskaya S.N., Anokhina G.I., Yudina Yu.V., Ayvazyan S.P. T-cell reactivity to antigens of streptococcus in erysipelas patients on laser therapy. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(2): 69-76. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-69-76>.

**For correspondence:** *Olga F. Belaia*, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases I.M. Sechenov FMSMU (Sechenov University), e-mail: [ofbelaya@mail.ru](mailto:ofbelaya@mail.ru)

**Information about authors:**

Belaia O.F., <https://orcid.org/0000-00022722-1335>

Potekaeva S.A., <https://orcid.org/0000-0002-4771-9616>

Volchkova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Paevskaya O.A., <https://orcid.org/0000-0003-4917-3992>

Zuevskaya S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2862-2456>

Anokhina G.I., <https://orcid.org/000-0001-9094-8089>

Yudina Yu.V., <https://orcid.org/0000-0001-8759-8751>

Ayvazyan S.P., <https://orcid.org/0000-0002-3238-7540>

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

**Acknowledgments.** The study was supported by the «Russian Academic Excellence Project Top 5-100».

Received 01.07.2019

Accepted 15.07.2019

Рожа, как один из вариантов клинического течения стрептококковой инфекции, является широко распространенным инфекционным заболеванием, заболеваемость рожей не имеет тенденции к снижению [1 - 4].

Заболеваемость рожей в г. Москве составляет у женщин 7,66 случая на 10 000 населения, у мужчин – 4,32 на 10 000 населения. Болеют рожей, в основном, люди старшего и пожилого возраста (82,9% всех больных). Наиболее частой локализацией местного очага у больных рожей являются нижние конечности (в 75,9%) [5]. При роже наблюдается рост тяжелых геморрагических форм заболевания, протекающих с замедленной репарацией тканей в очаге воспаления, сопутствующая патология, частый переход в рецидивирующую форму с последующим развитием осложнений (лимфостаз, слоновость, гиперкератоз) [7 - 9].

Этиология рожи наиболее часто обусловлена  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*), но иногда – стрептококками групп В, С, G и иногда – стафилококками [10, 11]. Увеличение штаммов  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А с повышенной вирулентностью и устойчивостью к антибиотикам создает проблемы терапии рожи [1, 5, 9].

В последнее время лазеротерапия имеет широкое распространение в различных областях клинической медицины [12]. Она обладает противовоспалительным эффектом, нормализует состояние свертывающей системы крови, восстанавливает микроциркуляцию, уменьшает отек и боль, усиливает процессы репаративной регенерации, повышает иммунологическую резистентность организма [13-16]. При роже низкоинтенсивную лазерную

терапию сочетают с традиционными методами лечения, она неинвазивна и безболезненна [17 - 20].

При часто рецидивирующей роже формируется состояние вторичного комбинированного иммунодефицита, включающее снижение клеточного, гуморального иммунитета и факторов естественной антиинфекционной резистентности [1, 19, 21], что привлекает исследователей к изучению формирования иммунного ответа к возбудителю при роже.

Активация Т-клеточного иммунитета является ключевым звеном в развитии естественного и приобретенного иммунитета. В возникновении рожи, формировании ее клинических форм, характера течения, исходах и последствиях большую роль играет начальная фаза иммунного ответа, в которой особое значение придается взаимодействию Т-лимфоцитов и макрофагов.

Активация Т-клеточного звена иммунитета отдельными (парциальными) антигенами стрептококка представляет значительный интерес для определения патогенетической и иммуномодулирующей роли факторов патогенности возбудителя в течении и исходах рожи. В основном при этом оценивается изменение количества Т-клеток и их субпопуляций, к сожалению, без определения их функциональной активности [22, 23].

Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) является практически единственным тестом оценки функциональной активности Т-лимфоцитов. Он отражает антиген-специфическую активацию лимфоцитов-эффекторов ГЗТ, которые посредством растворимых медиаторов – МИФ и МСФ, – контролируют спонтанную подвижность фагоцитов, их циркуляцию, накопление в зоне воспаления, мобилизацию их защитных свойств [23 - 25].

Изучение миграционной активности лейкоцитов как показателя гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), являющейся составной частью клеточного иммунного ответа, важно для оценки факторов и механизмов сохранения гомеостаза организма в ответ на инфекционные агенты и другие стимулы и представляет научный и практический интерес ввиду высокой информативности и достоверности СТКМ.

**Цель** – изучение эффективности инфракрасной лазеротерапии по показателям динамики миграции лейкоцитов *in vitro* в ответ на антигены *S. pyogenes*.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 95 больных рожей средне-тяжелого течения (55 женщин и 40 мужчин) в возрасте 20-65 лет, из них 34 – с первичной рожей конечностей, 23 – лица, 39 – рецидивирующей рожей конечностей. Диагноз устанавливался на основании комплекса клинико-эпидемиологических данных [26]. Все больные получали базисную антибактериальную терапию (пенициллин, цефазолин, линкомицин и др.). Из общего числа обследованных больных у 30 человек (16-первичная рожа и 14-рецидивирующая рожа) была проведена лазеротерапия с использованием аппарата «Узор» в соответствии с инструкцией и методическим пособием для врачей [27, 28]. Остальные больные получили традиционную физиотерапию (УФО на область местного очага и УВЧ на область региональных лимфатических узлов).

Для выявления миграционной активности лейкоцитов (М) был применен скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) *in vitro* [25, 29]. Исследование проводилось в разгар заболевания (2–3 сут болезни) и повторно через 5-8 сут. Полисахарид (П), поверхностные белки (Б) и антиген L-форм *S. pyogenes* [30, 31] применяли для стимуляции лей-

коцитов *in vitro* в конечной концентрации  $1 \times 10^{-4}$  –  $10^{-10}$  мг/мл культуральной среды. Результаты учитывали после 16-тичасовой инкубации планшет в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при 37 °С. Определяли процент торможения или ускорения миграции (ИМ) по сравнению с контролем (без антигенов в среде культивирования). Достоверными изменениями М считали ИМ более  $\pm 20\%$ .

Статистическая обработка цифрового материала проведена общепринятыми методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы Primer of Biostatistics, с расчетом критерия  $\chi^2$ , критерия Стьюдента с использованием программ Microsoft Word и Microsoft Excel.

### Результаты

У больных рожей при первом обследовании после поступления в стационар (на первой неделе от начала заболевания) показатели миграции лейкоцитов (М) находились в разных фазах – были ускоренными ( $\geq 20\%$ ), заторможенными ( $\leq 20\%$ ) или в фазе, близкой к нулевым значениям ( $\pm 20\%$ ). Мы проследили динамику показателей М по результатам повторного анализа в зависимости от их исходных показателей (табл. 1).

У больных первичной рожей с ускорением миграции (УМ) в разгар заболевания при стимуляции *in vitro* полисахаридом (П) на фоне лазеротерапии происходило снижение М до нормы у 56% больных, а торможение миграции (ТМ) – у 33% и лишь у 11% больных М оставалась ускоренной. В то же время, при традиционной физиотерапии (без лазеротерапии) М оставалась ускоренной у достоверно большего числа больных (62%), чем при лазеротерапии ( $p \leq 0,05$ ), у 28,5% больных М переходила в торможение, что было сравнимо с показателями при лазеротерапии, и лишь у 9,5% больных снижалась до нормы, что было достоверно ниже, чем при лазеротерапии ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 1

**Частота выявления реакций ускорения и торможения миграции лейкоцитов на полисахарид и поверхностные белки стрептококка группы А у больных рожей на фоне лазеротерапии в динамике заболевания**

Группы больных рожей	Исходная фаза миграции	Полисахарид			Поверхностные белки			
		Изменения в динамике (%):			Изменения в динамике (%):			
		Ускор. ( $\geq 20\%$ )	Норма ( $\pm 20\%$ )	Тормож. ( $\leq 20\%$ )	Ускор. ( $\geq 20\%$ )	Норма ( $\pm 20\%$ )	тормож. ( $\leq 20\%$ )	
Первичная	Лазеро-терапия	уск	11	56	33	14	43	43
		торм	25	12,5	62,5	50	-	50
	без лазера	уск	62 *	9,5 *	28,5	41	18	41
		торм	43	14	43	28	8	64
Рецидивир.	Лазеро-терапия	уск	25	12,5	62,5	50	-	50
		торм	43	-	57	31	8	61
	без лазера	уск	33	8	59	37,5	-	62,5
		торм	64	-	36	53	7	40

Примечание. \* – достоверность различий ( $\chi^2$ ) в сравнении с соответствующей фазой миграции при лазеротерапии ( $p \leq 0,05$ ).

У больных первичной розей с торможением миграции (ТМ) в разгар заболевания при стимуляции полисахаридом (П) на фоне лазеротерапии М оставалась в фазе торможения у большего числа больных (62,5%), у 25% переходила в фазу ускорения, а у 12,5% поднималась до нормы. В отсутствие лазеротерапии наблюдались похожие тенденции.

При стимуляции поверхностными белками (Б) у подавляющего числа больных первичной розей УМ в разгар заболевания на фоне лазеротерапии снижалось до нормы или переходило в торможение, а при отсутствии лазеротерапии большее число больных сохраняло УМ.

У больных рецидивирующей розей с УМ в разгар заболевания при стимуляции *in vitro* полисахаридом (П) на фоне лазеротерапии ускорение сохранилось у четверти больных, а у большего их числа перешло в торможение. У больных без лазеротерапии с исходным УМ в динамике заболевания у трети больных оно сохранилось, а у остальных наблюдалось ТМ или нормальные показатели миграции.

У больных рецидивирующей розей с ТМ в разгар заболевания при стимуляции полисахаридом (П) при лазеротерапии и без неё тенденции миграции были примерно одинаковые: около половины больных сохраняли ТМ, а у остальных – переход в УМ.

При стимуляции Б стрептококка у больных первичной розей на фоне лазеротерапии отмечено более частое снижение числа реакций УМ до нормы или переход в ТМ, чем без лазеротерапии, а реакции ТМ у большего числа больных на фоне лазеротерапии переходили в фазу УМ, чем без лазеротерапии.

У больных рецидивирующей розей при стимуляции *in vitro* белками (Б) стрептококка динамика частоты ускорения и торможения миграции на фоне лазеротерапии и без неё была противоположна той, что отмечена при первичной розе:

сохранялось большее число реакций УМ (50%) при лазеротерапии, в то время как без лазеротерапии до 70% больных снижали число реакций УМ; число исходных реакций ТМ при лазеротерапии у трети больных сменялось на УМ, в то время как при отсутствии лазеротерапии – у 50% больных.

Таким образом, изучение динамики частоты реакций ускорения и торможения миграционной активности лейкоцитов на полисахарид и поверхностные белки стрептококка группы А у больных розей с различными исходными показателями миграции показало достоверное положительное влияние лазеротерапии на иммунный ответ преимущественно к полисахариду А стрептококка при первичной розе (в виде снижения показателей М до нормы или до ТМ почти у 90% больных).

Выраженность реакций ускорения или торможения миграции (в виде отклонений на  $\pm 20\%$  по сравнению с контролем) была изучена при стимуляции *in vitro* полисахаридом, поверхностными белками и антигеном L-форм стрептококка группы А (табл. 2).

Оценка результатов миграционного теста у больного проводилась по максимальным показателям индекса миграции (ИМмакс) на какую-либо из концентраций антигена (%), а также по средним показателям с учетом всех разведений антигена (ИМср), с расчетом затем средних показателей в группе больных.

Как видно из табл. 2, наиболее выраженная динамика миграции отмечается при учете ИМмакс в сравнении с ИМср, поэтому дальнейший анализ проводили с учетом ИМмакс. Относительная монотонность среднего уровня ИМср, видимо, связана со значительными индивидуальными колебаниями данного показателя у больных.

Миграция на П у всех больных первичной розей в разгар заболевания (1 нед болезни) находилась в фазе ускорения независимо от локализации очага. После лазеротерапии средний ИМмакс у больных первичной розей достоверно снизился, а у больных без лазеротерапии он не изменился. При рецидивирующей розе конечностей средний уровень ИМмакс на П находился также в фазе ускорения, а затем достоверно снижался независимо от терапии.

При стимуляции Б у больных первичной розей конечностей в разгар заболевания миграция находилась в фазе ускорения, а через неделю достоверно снижалась независимо от лечения. При первичной розе лица миграция на Б исходно была в пределах нормы, на фоне лазеротерапии она достоверно снизилась до фазы торможения, а без лазеротерапии осталась на нормальном уровне. При рецидивирующей розе конечностей уровень ИМмакс на Б на первой неделе болезни не выходил за пределы нормальных колебаний, при лазеротерапии он имел тенденцию к снижению ( $p \geq 0,05$ ), а у не леченных лазером больных остался без изменений.

При стимуляции L-антигеном стрептококка у больных первичной розей конечностей в разгар заболевания миграция находилась в фазе ускорения, а через неделю достоверно снижалась до торможения у всех больных. При первичной розе лица и при рецидивирующей розе конечностей миграция на L-антиген на 1 неделе заболевания была в пределах нормы, а затем достоверно снижалась до фазы торможения при рецидивирующей розе конечностей (независимо от терапии) ( $p \leq 0,05$ ) и на фоне лазеротерапии при первичной розе лица ( $p \geq 0,05$ ).

Таким образом, при стимуляции лейкоцитов периферической крови *in vitro* полисахаридами и

Таблица 2

## Выраженность миграции лейкоцитов периферической крови на парциальные антигены стрептококка гр. А у больных рожей

	Терапия	МАЛ (%) по ИМмакс		МАЛ (%) по ИМср.	
		1 нед.	2 нед.	1 нед.	2 нед.
Полисахарид стрептококка гр.А	лазер	Первичная рожа конечностей:			
		24,6	-8,9*	3,9	-8,8
	без лазера	Первичная рожа лица:			
		23	-27,5 **	3,7	-20,5
	лазер	Рецидивирующая рожа конечностей			
		29	-1,5*	1,9	-7
без лазера	Первичная рожа конечностей				
	26,6	-11*	5	-17	
Поверхностные белки стрептококка гр.А	лазер	Первичная рожа лица			
		-3	-30*	-14	-24
	без лазера	Рецидивирующая рожа конечностей			
		-2	-16	-16,5	-25,5
	лазер	Первичная рожа конечностей			
		25	-13*	-7	-18
без лазера	Первичная рожа лица				
	-10	-32	-12,5	-23	
L-антиген стрептококка гр.А	лазер	Рецидивирующая рожа конечностей			
		15,2	-22*	-7,5	-21
	без лазера	Первичная рожа конечностей			
		25	-8*	-7	-12
	лазер	Первичная рожа лица			
		-10	-32	-12,5	-23
без лазера	Рецидивирующая рожа конечностей				
	15,2	-22*	-7,5	-21	

Примечание. \* – достоверность различий в сравнении с 1 нед. ( $p \leq 0,05$ ); # – в сравнении с больными без лазера ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 3

## Миграционная активность лейкоцитов периферической крови на парциальные антигены стрептококка гр. А при различных формах первичной и рецидивирующей рожи

Диагноз	Период	Средние ИМ по максимальным показателям (%%)				
		Полисахарид		Поверхностные белки		
		лазер	без лазера	лазер	без лазера	
Первичная	эритематозно-геморрагическая	1 нед	41		39	
		2 нед	-9 *	34	-5	8
	буллезно-геморрагическая	1 нед		-3		-7
		2 нед	8	15	-7	2
Рецидивирующая	эритематозно-геморрагическая	1 нед	21		-9,5	
		2 нед	-26 *	1	-39 #	8,8
	буллезно-геморрагическая	1 нед	43		10	
		2 нед	-3,7	15	-13	0,4

Примечание. \* – достоверность различий в сравнении с 1 нед. ( $p \leq 0,05$ ); # – в сравнении с больными без лазера на 2 нед. ( $p \leq 0,05$ ).

поверхностными белками стрептококка группы А мы выявили быстрый переход реакций миграции в фазу торможения на фоне лазеротерапии у больных первичной рожей лица и конечностей, в отличие от больных без лазеротерапии. Это свидетельствовало об ослаблении иммуносупрессии и формировании иммунного ответа к данным антигенам в динамике заболевания. Однако, мы

не выявили заметного влияния лазеротерапии на показатели миграции у больных рецидивирующей рожей конечностей в ответ на эти антигены. Показатели миграции на L-антиген были неоднозначны. При первичной и рецидивирующей роже конечностей отмечено достоверное снижение индексов миграции в динамике заболевания, но мы не выявили разницы в зависимости от терапии.

При первичной роже лица отмечено ТМ после лазеротерапии, но достоверной разницы с миграцией без лазеротерапии также не найдено. В то же время, реакции лейкоцитов на L-антиген в виде УМ в разгар заболевания могут свидетельствовать о присутствии L-форм стрептококка в организме уже при первичной роже.

Полученные данные об отсутствии торможения миграции на белки у больных рецидивирующей рожей конечностей в период ранней реконвалесценции могут свидетельствовать о выраженных нарушениях в системе кооперации иммунокомпетентных клеток и макрофагов и отсутствии иммунного ответа на белки, что может служить основой для возникновения рецидивов рожи.

Установление показателей миграции лейкоцитов на фоне лазеротерапии у больных разных форм первичной и рецидивирующей рожи (эритематозно-геморрагических и буллезно-геморрагических) проведено в сравнении с больными идентичными формами рожи без лазеротерапии (табл. 3).

В разгар заболевания (1 нед болезни) у больных эритематозно-геморрагической формой первичной рожи выявлено УМ на П и Б. После лечения лазером ИМ<sub>max</sub> на П достоверно снизился, а у больных, не получивших лазеротерапию, он остался в фазе ускорения. ИМ<sub>max</sub> на Б значительно снизился независимо от вида терапии (однако, в большей степени у больных, получивших лазеротерапию).

При буллезно-геморрагической форме первичной рожи уровни миграции в ответ на стимуляцию П и Б находились в пределах нормальных колебаний на 1 нед заболевания. На второй неделе болезни ИМ<sub>max</sub> имели тенденцию к повышению вне зависимости от вида терапии, но не выходили за рамки нормальных колебаний.

При эритематозно-геморрагической форме рецидивирующей рожи отмечено достоверное снижение ИМ<sub>max</sub> на П после лечения лазером – от показателей УМ до ТМ, тогда как у больных, не получивших лазеротерапию, ИМ<sub>max</sub> не достиг фазы торможения, а лишь снизился до уровня нормальных показателей. ИМ<sub>max</sub> на Б, исходно находившийся в пределах нормальных колебаний, у больных после лазеротерапии достоверно снизился до ТМ, а у больных без лазеротерапии даже повысился.

При буллезно-геморрагической форме рецидивирующей рожи динамика МАЛ в ответ на стимуляцию П и Б уровни ИМ<sub>max</sub> отличались незначительно.

Таким образом, отмечен положительный иммуномодулирующий эффект терапии низкоинтенсивным лазерным излучением у больных с эритематозно-геморрагическими формами рожи и отсутствие эффекта при буллезно-геморрагических формах заболевания при оценке показателей миграции в ответ на стимуляцию *in vitro* П и Б *S. pyogenes*.

## Заключение

Лазеротерапия больных рожей оказывала заметный иммуномодулирующий эффект: в реакции клеток крови на полисахарид и поверхностные белки происходило достоверное снижение средних уровней ИМ, свидетельствующее об ослаблении иммуносупрессии и формировании иммунного ответа у части больных. Терапия НИЛИ не оказывала заметного влияния на показатели миграции при стимуляции L-антигеном *S. pyogenes*.

Отмечен положительный иммуномодулирующий эффект терапии низкоинтенсивным лазерным излучением у больных с эритематозно-геморрагической формой рожи что проявлялось в меньшей длительности эритемы, отека, геморрагий, регионарного лимфаденита при эритематозно-геморрагической роже. Эффект при буллезно-геморрагической форме заболевания отсутствовал.

Положительный терапевтический эффект лазеротерапии (значительное сокращение сроков сохранения местных симптомов рожи) наблюдался в большей степени у больных рожей с тенденцией миграции от ускорения к торможению. Это свидетельствовало о том, что тенденция от ускорения миграции к торможению является маркером развития благоприятной, умеренно выраженной ГЗТ.

Лучший эффект лазеротерапии в коррекции иммуносупрессии на специфические поверхностные белки *S. pyogenes* выявлен у больных первичной рожей лица. При первичной роже конечностей иммуномодулирующий эффект лазера различался в зависимости от примененного для стимуляции антигена. При рецидивирующей роже конечностей не выявлено существенной разницы в показателях миграции в зависимости от методов лечения, хотя и здесь отмечалась тенденция к снижению показателей миграции при лазеротерапии.

Сопоставимые с нашими данные о благоприятном клиническом эффекте лазеротерапии в сравнении с традиционной физиотерапией получены и другими авторами: клинический эффект выражался в достоверном сокращении длительности местных воспалительных симптомов [15, 17-20].

Метод СТКМ, позволяющий оценивать миграцию лейкоцитов на поверхностные специфические антигены стрептококка, может быть использован в качестве метода более точного отбора целевого контингента больных рожей (с ускорением миграции в разгар заболевания, свидетельствующим об активации антигенреактивных Т-клеток и макрофагов), у которых можно предполагать более выраженный терапевтический эффект лазеротерапии.

**Поддерживается:** «Российским проектом 5 Топ-100».

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Черкасов В.Л. *Рожа. Руководство по внутренним болезням*. Том «Инфекционные болезни». Под ред. Покровского В.И. М.; 1996; 135-50.
- Brishkoska-Boshkovski V., Dimitrovska I., Kondova-Topuzovska I. Clinical Presentation and Laboratory Characteristics in Acute and Recurrent Erysipelas. *J Med Sci*. 2019; 7(5): 771-4.
- Michael Y., Shaukat N.M. *Erysipelas*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- Jendoubi F., Rohde M., Prinz J.C. Intracellular Streptococcal Uptake and Persistence: A Potential Cause of Erysipelas Recurrence. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Jan 29; 6: 6.
- Еровиченков А.А., Брико Н.И., Малышев Н.А., Потекаева С.А., Ковалева Е.В., Кардонова Е.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в Москве в последние годы. *Инфекционные болезни*. 2015; 13 (1): 46-52
- Brishkoska-Boshkovski V., Kondova-Topuzovska I., Damevska K., Petrov A. Comorbidities as Risk Factors for Acute and Recurrent Erysipelas. *J Med Sci*. 2019; 7(6): 937-42.
- Черкасов В.Л. Патогенетическое и клиническое значение инфекционной антигенемии при различных формах рожи: *Сборник научных трудов*. М.; 1992; 84 – 8.
- Blatteis C.U. Central nervous system effects of interleukin-1. The Physiologic, Metabolic and Immunological Actions of Interleukin-1. *JVM*, 1985; 107-20.
- Пшеничная Н.Ю., Московская Т.В., Шишканова Л.В., Пасечник Д.Г. Диагностическое и прогностическое значение ключевых провоспалительных адипокинов у больных рожей нижних конечностей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 3: 31-7.
- Bisno A.L., Stevens D.L. Streptococcal infections of the skin and soft tissues. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334(4):240–6.
- Троицкий В.И. Сравнительный анализ клинического течения и микробного пейзажа у больных с различными формами рожи. Автореферат дис. ... канд. мед. наук / Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова. М.; 2015.
- Klebanov G.I., Kreinina M.V., Poltanov E.A., Vladimirov YU.A., Khristoforova T.V. Mechanism of therapeutic effect of low-intensity infrared laser radiation. *Bulletin of Experimental biology and medicine*. 2001; 131(3): 239-41.
- Klienkor J.A. Foley R.A. Laser: A preliminary report on its use in physical therapy. *Clin. Manag. Phys. Ther*. 1994; 2: 30-2.
- Therapeutic Lasers*. G.D. Baxter (ed.). Edinburgh; London; Madrid; Melbourne; New York; Tokyo, 1994.
- Черная Т.Т., Заболоцкая С.И. Эффективность воздействия излучения гелий-неонового лазера при лечении больных рожей. *Врачебное дело*. 1988; 9:110-112.
- Никитин А.В., Есауленко И.Э., Васильева Л.В. *Низкоинтенсивное лазерное излучение в практической медицине*. Воронеж: Воронежск. государств. ун-т, 2000.
- Егоров В.Е. Девяткин А.В., Липатова И.О. Лазерная терапия при рожистом воспалении. *Кремлевская медицина*. 1999; 3: 32-4.
- Черкасов В.Л., Еровиченков А.А., Анохина Г.И., Полякова А.М., Колаева Н.В. Лазеротерапия геморрагических форм рожи и её влияние на некоторые показатели гемостаза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1998; 6: 44-6.
- Абдулов Р.Х. Применение электрофоретического насыщения антибиотиком лимфатической системы в комбинации с лазеротерапией у больных рожей. Автореф. дисс... канд. мед. наук, М.; 2004
- Колаева Н.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии больных геморрагической рожей и его влияние на некоторые показатели гемостаза: автореф. дис... канд. мед. наук. Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. М.; 1998.
- Цой И.Г., Татаева К.М., Крифуок О.И. Особенности нарушения функций Т-лимфоцитов и макрофагов дермы при основных клинических формах рожи. *Журн. микробиол.* 1988; 8: 101-6.
- Rex S., Kraemer S., Grieb G. The role of macrophage migration inhibitory factor in critical illness. *Mini Rev.Med. Chem*. 2014; 14 (14): 1116–24.
- Паевская О.А., Белая О.Ф., Зуевская С.Н., Юдина Ю.В., Колаева Н.В., Пак С.Г. Влияние некоторых иммуномодуляторов на миграционную активность лейкоцитов периферической крови у больных рожей. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(1-1): 10-4.
- Суслов А.П. Регуляция функций макрофагов в начальной фазе иммунного ответа иммуномедиаторами Т-клеточного происхождения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1988.
- Суслов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т., Коронцит Т.А. Скрининговый тест клеточной миграции из микрокультур in vitro. *Иммунология*. 1989; 2: 73-6.
- Диагностика, лечение и профилактика рожи в Москве. Методические рекомендации* (Утв. Комитетом Здравоохранения г. Москвы 05.02.2001 г. 7). М.; 2001.
- Инструкция по применению аппарата лазерного терапевтического на арсениде галлия (длина волны 0,89 мкм) «Узор» в медицине*. Методические рекомендации. М.; 1990.
- Лазеротерапия геморрагической рожи*. Методическое пособие для врачей /Под ред. Еровиченкова А.А. М.; 2001.
- Белая О.Ф., Белая Ю.А., Кудрявцева Л.Ю. *Способ оценки реактогенности и иммунологической безопасности вакцины. Патент на изобретение RUS 2086983 10.04.1995*
- Coligan J.E., Kindt T.J., Krause R.M. Leukocyte migration test in recurrent erysipelas. Structure of the streptococcal groups A, A-variant and C carbohydrates. *Immunochemistry*. 1978; 15(10-11): 755-60.
- Leon O., Panos C. Differences in penicillin-binding proteins of *Streptococcus pyogenes* and two derived, stabilized L forms. *J Bacteriol*. 1988; 170(10): 4775-83.

## REFERENCES

- Cherkasov V.L. *Erysipelas Internal Medicine Guide*. Volume “Infectious Diseases”. Pokrovskiy V.I. (ed.). Moscow; 1996; 135-50. (In Russian)
- Brishkoska-Boshkovski V., Dimitrovska I., Kondova-Topuzovska I. Clinical Presentation and Laboratory Characteristics in Acute and Recurrent Erysipelas. *J Med Sci*. 2019; 7(5):771-4.
- Michael Y., Shaukat N.M. *Erysipelas*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- Jendoubi F., Rohde M., Prinz J.C. Intracellular Streptococcal Uptake and Persistence: A Potential Cause of Erysipelas Recurrence. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 6.
- Erovichenkov A.A., Briko N.I., Malyshev N.A., Potekaeva S.A., Kovaleva E.V., Kardonova E.V. et al. A clinical-epidemiological characteristic of erysipelas in Moscow in the past years. *Infektsionnye bolezni (Infectious Diseases)* 2015; 13(1): 46-52. (In Russian)
- Brishkoska-Boshkovski V., Kondova-Topuzovska I., Damevska K., Petrov A Comorbidities as Risk Factors for Acute and Recurrent Erysipelas. *J Med Sci*. 2019; 7(6): 937-42.
- Cherkasov V.L. *Pathogenetic and clinical significance of infectious antigenemia in various forms of erysipelas: collection of scientific*. Moscow; 1992. 84–8. (In Russian)
- Blatteis C.U. Central nervous system effects of interleukin-1. (In: The Physiologic, Metabolic and Immunological Actions of Interleukin-1. *JVM*. 1985; P.: 107-20.
- Pshenichnaya N.Yu., Moskovaya T.V., Shishkanova L.V., Pasechnik D.G. *Diagnostic and prognostic value of key pro-inflammatory adipokines in patients with erysipelas of the lower extremities. [Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education)]*. 2015; 3: 31-7. (In Russian)



10. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of the skin and soft tissues. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334(4): 240–6.
11. Troitsky V.I. *Comparative analysis of the clinical course and microbial landscape in patients with various forms of erysipelas. Abstract dis. ... candidate of Medical Sciences / First Moscow. state honey. universitet by I.M. Sechenov. [Sravnitel'nyy analiz klinicheskogo techeniya i mikrobnogo peyzazha u bol'nykh s razlichnymi formami rozhi. Avtoreferat dis. ... kand. med. Nauk]. Moscow, 2015. (In Russian)*
12. Klebanov G.I., Kreinina M.V., Poltanov E.A., Vladinirov YU.A., Khristoforova T.V. Mechanism of therapeutic effect of low-intensity infrared laser radiation. *Bulletin of Experimental biology and medicine*. 2001; 131(3): 239-41.
13. Klienkori J.A. Foley R.A. Laser: A preliminary report on its use in physical therapy. *Clin. Manag. Phys. Ther*. 1994; 2: 30-2.
14. Baxter G.D. *Therapeutic Lasers* / Edinburgh; London; Madrid; Melbourne; New York; Tokio, 1994.
15. Chernaya T.T., Zabolotskaya S.I. Efficiency of helium-neon laser irradiation in the treatment of patients with erysipelas. *Vrachebnoye delo (Medical business)*. 1988; 9: 110-2. (In Russian)
16. Nikitin A.B., Esaulenko I.E., Vasilyeva J.I.B. *Low-intensity laser radiation in practical medicine*. Voronezh: Voronezh. State univ., 2000. (In Russian)
17. Egorov V.E., Devyatkin A.B., Lipatova I.O. Laser therapy for erysipelas. *Kremlevskaya meditsina (Kremlin medicine)*. 1999; 3: 32-4 (In Russian)
18. Cherkasov V.L., Erovichenkov A.A., Anokhina G.I., Polyakova A.M., Kolayeva N.V. Laser therapy of hemorrhagic forms of erysipelas and its effect on some hemostasis indicators. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases)*. 1998; 6: 44-6 (In Russian)
19. Abdulov R.Kh. *The use of electrophoretic saturation of the lymphatic system with the antibiotic in combination with laser therapy in patients with erysipelas. Abstract diss ... Cand. Med. nauk. Sciences. [Primenenie elektroforeticheskogo насыщения антибиотиком лимфатической системы в комбинации с лазеротерапией у больных розеей. Avtoref. diss... kand. med. Nauk]. Moscow, 2004 (In Russian)*
20. Kolaeva N.V. *Low-intensity laser radiation in the treatment of patients with hemorrhagic erysipelas and its effect on some hemostasis indicators: abstract dis .. cand. med. nauk. Moscow med. akad. by I.M. Sechenov. [Nizkointensivnoe lazernoe izluchenie v terapii bol'nykh gemorragicheskoy rozhey i ego vliyaniye na nekotorye pokazateli gemostaza: avtoref. dis... kand. med. nauk. Mosk. med. akad. im. I.M. Sechenova]. Moscow, 1998. (In Russian)*
21. Tsoi I.G., Tataeva K.M., Krifuks. O.I. Features of dysfunctions of T-lymphocytes and macrophages of the dermis in the main clinical forms of erysipelas. *Zhurn. microbiol (Journal of Microbiology)*. 1988; 8: 101-6. (In Russian)
22. Rex S., Kraemer S., Grieb G. The role of macrophage migration inhibitory factor in critical illness. *Mini Rev.Med. Chem*. 2014; 14(14):1116–24.
23. Paevskaya OA, Belaya OF, F., Zuevskaya, S.N., Yudina, Yu.V., Kolaeva, N.V., Pak S.G. The effect of some immunomodulators on the migration activity of peripheral blood leukocytes in patients with erysipelas. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018; 13(1-1): 10-4. (In Russian)
24. Suslov A.P. *Regulation of macrophage functions in the initial phase of the immune response by T-cell-derived immunomodulators: abstract. dis. ... doktora med. nauk. [Regulyatsiya funktsiy makrofagov v nachal'noy faze immunnogo otveta immunomediatorami T-kletchnogo proiskhozhdeniya: Avtoref. dis. ...dokt. med. Nauk]. Moscow, 1988. (In Russian)*
25. Suslov A.P., Golovin V.P., Skvortsov V.T., Korontzvit T.A. Screening test of cell migration from microcultures in vitro. *Immunologiya (Immunology)*. 1989; 2: 73-6. (In Russian)
26. *Diagnosis, treatment and prevention of erysipelas in Moscow. Methodical recommendations (Approved by the Health Committee of Moscow 05.02.2001 n. 7). [Dagnostika, lechenie i profilaktika rozhi v Moskve. Metodicheskie rekomendatsii (Utv. Komitetom Zdravoohraneniya g. Moskvy 05.02.2001 n. 7)]. Moscow; 2001. (In Russian)*
27. *Instructions for the use of laser therapeutic apparatus on gallium arsenide (wavelength 0.89 micron) "Uzor" in medicine. Methodical recommendations. [Instrukciya po primeniyu apparata lazernogo terapevticheskogo na arsenide galliya (dlina volny 0,89 mkm) «Uzor» v meditsine. Metodicheskie rekomendatsii]. Moscow; 1990. (In Russian)*
28. *Laser therapy of hemorrhagic erysipelas. Methodical manual for doctors. [Lazeroterapiya gemorragicheskoy rozhi. Metodicheskoe posobie dlya vrachey]. Erovichenkov A.A (ed.). Moscow; 2001. (In Russian)*
29. Belaya O.F., Belaya Yu.A., Kudryavtseva L.Yu. *A method for evaluating the reactogenicity and immunological safety of a vaccine. Patent RUS 2086983 10.04.1995. [Sposob otsenki reaktogennosti i immunologicheskoy bezopasnosti vaksiny. Patent na izobreteniye RUS 2086983 10.04.1995]. (In Russian)*
30. Coligan J.E., Kindt T.J., Krause R.M. Leukocyte migration test in recurrent erysipelas. Structure of the streptococcal groups A, A-variant and C carbohydrates. *Immunochemistry*. 1978; 15(10-11):b755-60.
31. Leon O., Panos C. Differences in penicillin-binding proteins of *Streptococcus pyogenes* and two derived, stabilized L forms. *J Bacteriol*. 1988; 170(10): 4775-83.

Поступила 01.07.2019

Принята в печать 15.07.2019

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования – Беляя О.Ф., Паевская О.А.  
Сбор и обработка материалов – Юдина Ю.В., Айвазян С.Р., Потеева С.А.  
Статобработка – Зувская С.Н., Анохина Г.И.  
Написание текста – Беляя О.Ф., Потеева С.А.  
Редактирование – Волчкова Е.В.  
Рукопись подготовлена и одобрена всеми авторами

**Сведения об авторах:**

**Потеева Светлана Александровна**, канд. мед. наук, зав. инфекционным отд-нием ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗ г. Москвы, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), E-mail: infection\_mma@mail.ru; **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), E-mail: infection\_mma@mail.ru; **Паевская Ольга Александровна**, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), E-mail: infection\_mma@mail.ru; **Зувская Светлана Николаевна**, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), E-mail: infection\_mma@mail.ru; **Анохина Галина Ивановна**, канд. мед. наук, доцент, доцент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), E-mail: infection\_mma@mail.ru; **Юдина Юлия Владимировна**, канд. мед. наук, ст. лаборант каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), E-mail: infection\_mma@mail.ru; **Айвазян Сона Робертовна**, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), E-mail: infection\_mma@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 614.455

Полтавченко А.Г., Ерш А.В., Азаев М.Ш., Филатов П.В.

## ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОТ-ИММУНОАНАЛИЗА В АВТОНОМНОМ НАБОРЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОРТОПОКСВИРУСОВ

ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 630559, Новосибирская область, Россия, р.п. Кольцово

**Цель работы** – создание чувствительного, быстрого и простого в применении иммунохимического теста для выявления ортопоксвирусов в формате «у постели больного». **Задачами исследования** являлись: отработка технологии приготовления и применения проявителя конъюгатов коллоидного золота в автономных диагностических системах на основе плоских белковых матриц, а также апробация этой технологии при выявлении вируса осповакцины. Проведена оценка качества доступных сортов реагентов (метола, лимонной кислоты и нитрата серебра) для изготовления проявляющей системы; отобраны наиболее пригодные варианты. Отработана технология приготовления проявителя, включающего сухой компонент в виде таблеток (3,5–4 мг), содержащих метол и лимонную кислоту в соотношении 2:3, и жидкий компонент – 0,4% раствор нитрата серебра. Для повышения контрастности и стабильности оптических сигналов предложено использовать обработку проявленной белковой матрицы щелочным раствором тиоуреа. Применение двухкомпонентного проявителя позволяет проводить выявление вируса осповакцины во внелабораторных условиях с чувствительностью  $5,4 \times 10^4$  БОЕ/мл.

**Ключевые слова:** ортопоксвирусы; диагностика; дот-иммуноанализ; коллоидное золото; проявление и усиление сигнала.

**Для цитирования:** Полтавченко А.Г., Ерш А.В., Азаев М.Ш., Филатов П.В. Оптимизация условий проявления результатов дот-иммуноанализа в автономном наборе для выявления ортопоксвирусов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(2): 77–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-77-83>.

*Poltavchenko A.G., Ersh A.V., Azaev M.Sh., Filatov P.V.*

### OPTIMIZATION OF THE CONDITIONS FOR THE DEVELOPMENT OF THE RESULTS OF THE DOT-IMMUNOASSAY IN AN AUTONOMOUS KIT FOR THE DETECTION OF ORTHOPOXVIRUSES

*Federal Budgetary Research Institution - State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», 630559, Kol'tsovo, Novosibirsk region, Russia*

The aim of the work is to create a sensitive, fast and easy-to-use immunochemical assay for the detection of orthopoxviruses in the “point of care” format. The objectives of the study included: the fine-tuning of technology of preparation and use of the developer for colloidal gold conjugates in autonomous diagnostic systems based on flat protein matrices, as well as testing of this technology for detecting vaccinia virus. The quality of available reagents (metol, citric acid and silver nitrate) for the manufacture of the developing system was assessed: the most suitable reagents were selected. A technology has been fine-tuned for the preparation of a developer. The developer includes the dry component in the form of tablets (3.5–4 mg) containing metol and citric acid in a ratio of 2:3, and the liquid component — 0.4% silver nitrate solution. To increase the contrast and stability of optical signals, it was proposed to use the processing of the developed protein matrix with an alkaline solution of thiourea. The use of a two-component developer allows the detection of vaccinia virus in non-laboratory conditions with a sensitivity of  $5.4 \times 10^4$  PFU/ml.

**Key words:** orthopoxviruses; diagnostics; dot-immunoassay; colloidal gold; optical signal develop and amplification.

**For citation:** Poltavchenko A.G., Ersh A.V., Azaev M.Sh., Filatov P.V. Optimization of the conditions for the development of the results of the dot-immunoassay in an autonomous kit for the detection of orthopoxviruses. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 2019; 24(2): 77–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-77-83>.

**For correspondence:** *Mamedyar Azaev*, Dr .Biol., Assoc. Prof., Head of the Department of scientific and methodological training of doctors and biologists to work with pathogens of high-risk viral infections of Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, «State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”», 630559, Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation. E-mail: [azaev@vector.nsc.ru](mailto:azaev@vector.nsc.ru)

#### Information about authors:

Poltavchenko A.G., <https://orcid.org/0000-0003-2408-5611>

Ersh A.V., <https://orcid.org/0000-0002-9220-1250>

Filatov P.V., <https://orcid.org/0000-0001-7763-3808>

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 30.04.2019

Accepted 15.07.2019

Для корреспонденции: *Азаев Мамедьяр Шакирович*, доцент, доктор биол. наук, зав. отделом ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, E-mail: [azaev@vector.nsc.ru](mailto:azaev@vector.nsc.ru)

## Введение

Исчезновение популяционного иммунитета к вирусу натуральной оспы как следствие отмены оспопрививания населения привело к увеличению заболеваний, вызываемыми другими патогенными для человека ортопоксвирусами, такими как вирус оспы обезьян, не только в естественном ареале их циркуляции, но и в эндемичных для них регионах. Кроме того, такое положение создает угрозу преднамеренного высвобождения и использования вируса натуральной оспы или его модифицированных вариантов в качестве биологического оружия или агента биотеррора [1, 2]. Быстрая диагностика таких заболеваний имеет большое значение, поскольку от нее зависит скорость принятия решений по предотвращению распространения болезни и, в конечном итоге, эффективность профилактических, лечебных и карантинных мероприятий. Диагноз инфекции может быть подтвержден лабораторными методами, основанными на выявлении ДНК вируса или родоспецифических антигенов. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе его экспрессные варианты, чрезвычайно чувствительны [3], однако, выполнение ПЦР-анализа требует строго контролируемых лабораторных условий, дорогостоящего оборудования и реагентов [4].

Иммунохимические тесты менее чувствительны, чем ПЦР. Обычно они позволяют регистрировать специфические антигены в концентрациях свыше 0,1 нг/мл. Однако даже такая чувствительность может быть достаточна для регистрации возбудителя и постановки диагноза [5]. При этом, низкая чувствительность иммунодиагностики в значительной степени компенсируется оперативностью получения результатов и меньшей, чем ПЦР, прихотливостью к условиям выполнения анализа [6].

Ранее мы сообщали о разработке платформы иммунохимического теста на плоских белковых матрицах. Такие тесты чувствительны, полностью укомплектованы, не требуют энергообеспечения, снабжены встроенными контролями, просты в применении, выполняются оперативно и позволяют проводить визуальный учет результатов [7, 8]. Эти тесты основаны на дот-иммуноанализе с использованием иммунозолей золота и регистрацией результатов с помощью «золото-серебряного» усиления оптического сигнала.

Важную роль в регистрации сигнала играет операция проявления золей золота. Ранее показано, что наилучшие результаты усиления оптического сигнала обеспечивают проявители на основе метола [9]. Однако с широким распространением цифровой фотографии повсеместно резко сократилось производство химреактивов для обработки фотоматериалов на основе серебра и, в частности,

метола. В период 2010 – 2013 гг. метол исчез из каталогов отечественных и зарубежных производителей химикатов. В 2014 г. этот реактив вновь появился на рынке в нескольких модификациях, отличающихся от предлагаемых ранее. В связи с этим возникла необходимость оценки характеристик и выбора реагентов, наиболее подходящих для приготовления проявителя.

Цель работы: во-первых, оценка доступных реагентов для приготовления проявителя, во-вторых, отработка технологии применения проявителя в автономных системах и, в-третьих, апробация этой технологии при использовании набора для экспрессного выявления поксвирусов.

## Материалы и методы

**Реактивы.** В работе использовали реактивы, приобретенные в фирме Sigma-Aldrich, и отечественные реактивы с квалификацией не ниже «чда».

**Биокомпоненты.** Вирус осповакцины (ВОВ), штамм 14 ЛИВП. Вирус культивировали на перевиваемой культуре клеток почки африканской зеленой маргаритки (линия 4647) с использованием ростовой питательной среды ДЕМ, содержащей 2% телячьей эмбриональной сыворотки. После достижения максимального цитопатического эффекта инфицированные клетки разрушали трехкратным замораживанием – оттаиванием и однократной обработкой ультразвуком. Вирусный материал осаждали центрифугированием при 14 000 об/мин в течение 2 ч при 4 °С. Инфекционный титр вируса определяли безагарозным методом бляшек на культуре клеток 4647. Биологическая активность препарата ВОВ составляла  $6,9 \times 10^8$  БОЕ/мл.

At1 – антитела класса IgG из гипериммунной по ВОВ сыворотки кролика и At2 – антитела класса IgG из нормальной сыворотки кролика выделяли осаждением с помощью сульфата аммония [10].

**Иммунозоль (конъюгат).** Получение золя золота (размер частиц 15 – 17 нм) восстановлением тетрахлорзолотой кислоты цитратом натрия, определение дозы нагрузки золя At1 в коагуляционном тесте и процедуру нагрузки проводили, как описано ранее [11]. Дополнительную стабилизацию золя выполняли добавлением бычьего сывороточного альбумина (БСА) до 1%. Очистку иммунозоля проводили центрифугированием при 15000 g в течение 30 мин при 4 °С. Таким образом получен золь Au-At1.

**Белковые матрицы.** Подложки белковых матриц вырубали с применением типографского прессы из синтетической бумаги на основе поливинилхлорида (ПВХ) Pentaprint марки PR-M480/09-07/8101-2D8 (Klöckner Pentaplast, Германия). Подложки отмывали дистиллированной водой и высушивали. Иммунореагенты захвата, разведенные

на 5 мМ боратном буферном растворе (рН 6,0) наносили на лицевую сторону [12] каждой подложки аликвотами по 2 мкл. В верхней части белковой матрицы (тестовая зона) наносили специфические антитела Ат1, в средней части (зона отрицательного контроля) – антитела нормальной сыворотки Ат2, а в нижней (зона положительного контроля) – вирусный препарат ВОВ. Рабочие разведения иммунореагентов подбирали эмпирически. Матрицы высушивали в течение 20 ч при 50 °С, блокировали погружением на 2 ч в 0,2% раствор казеина на 0,01 М фосфатном буферном растворе (рН 7,4), тщательно просушивали и использовали в работе.

**Аналитические ванны.** Анализ выполняли в полипропиленовых аналитических ваннах, заполненных готовыми растворами, за исключением ячеек одного из рядов, содержащих по одной таблетке (3,5–4,0 мг) сухого компонента физического проявителя (смесь метола и лимонной кислоты в соотношении 2:5). Для отмывок использовали ФСБ-Т (0,02 М натрий-фосфатный буферный раствор с 0,8% NaCl, 0,1% твина 20 и 0,1% азида натрия, рН 7,2) и бидистиллированную воду; для разведения образцов – ФСБ-Т с 0,02% казеина, рН 8,0; для разведения иммунозоль – ФСБ-Т с 0,02% полиэтиленгликоля (20 000 кДа), рН 7,4. При получении проявителя в ячейки ванны с таблетками сухой смеси проявителя добавляли по 250 мкл бидистиллированной воды для растворения таблеток и непосредственно перед проявлением вносили в ячейки по 250 мкл 0,4 % раствора нитрата серебра. Для усиления и стабилизации окраски ис-

пользовали раствор, содержащий 1% тиомочевины и 1% гидроксида натрия в бидистиллированной воде.

**Дот-иммуноанализ.** Дот-иммуноанализ выполняли при температуре от 20 °С до 25 °С с объемом рабочих растворов в ячейках аналитической ванны 0,3–0,4 мл.

Готовили серии разведений вирусов на растворе для разведения образцов, смешивали каждое разведение с иммунозоль в соотношении 50:1, вносили их в 1-й ряд ванны и инкубировали матрицы в полученной смеси 25 мин., затем дважды отмывали матрицы ФСБ-Т и дважды дистиллированной водой, проявляли серебряным проявителем, отмывали водой, усиливали оптический сигнал обработкой матрицы щелочным раствором тиомочевины, ополаскивали водой и визуально учитывали результаты. Положительным считали образец, формирующий ясно различимое темное пятно в тестовой зоне белковой матрицы при интенсивном окрашивании зоны положительного контроля и отсутствии или слабой окраски в зоне отрицательного контроля. Схема анализа представлена на рис. 1.

### Результаты и обсуждение

Разработанные нами автономные тест-системы включают в себя два основных элемента – это пластиковый гребень, каждый зубец которого представляет собой белковую матрицу с иммобилизованными в виде отдельных пятен иммунореагентами захвата, и многоячеечная аналитическая ванна, заполненная готовыми рабочими растворами [8]. При проведении

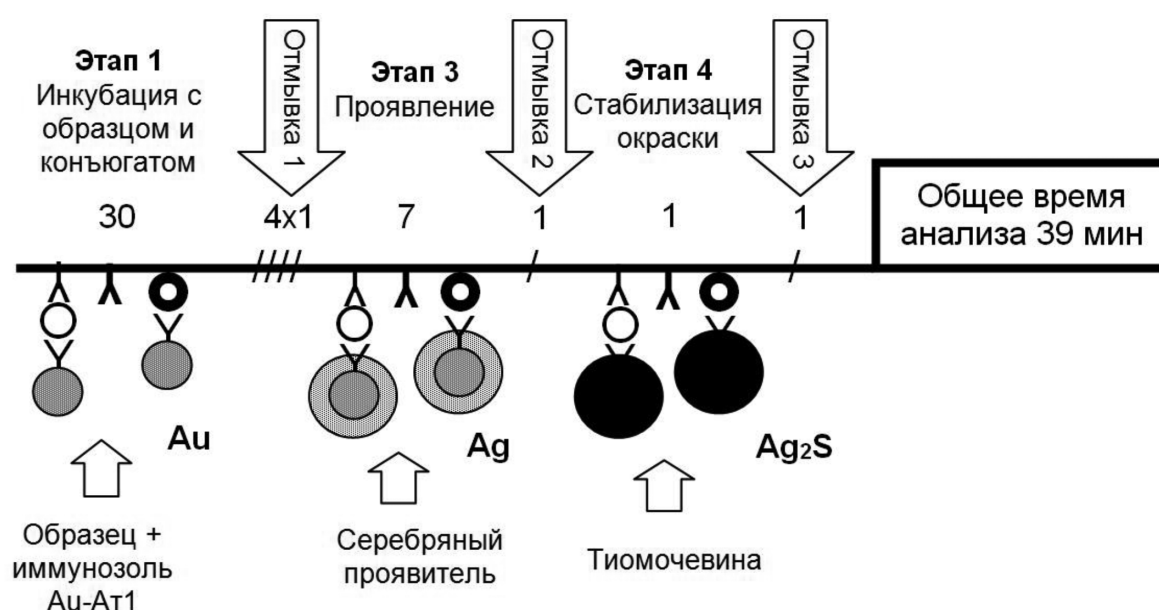


Рис. 1. Принципиальная схема дот-иммуноанализа антигенов ортопокс-вирусов с использованием золь золота, серебряного проявителя и стабилизации оптического сигнала щелочным раствором тиомочевины.

Цифрами обозначены кратность и длительность операций в минутах.

Y – антитела, ○ – антигены, – кратность отмывки.

анализа белковые матрицы приводят в контакт с исследуемыми образцами, а затем выполняют анализ, последовательно инкубируя и перенося пластиковый гребень по рядам аналитической ванны. В системе используются конъюгаты на основе коллоидного золота и «золото-серебряная» система усиления оптического сигнала. Учет результатов осуществляется по интенсивности окраски сенсibilизированных участков на зубах гребня.

Ранее нами отработана система визуализации золотых конъюгатов физическим проявлением в растворе, содержащем нитрат серебра и восстановитель в кислой среде [9]. В таком растворе происходит каталитическое восстановление серебра на поверхности частиц золота, вследствие чего места их локализации выявляются в виде пятен с темной окраской. Лучшей проявляющей системой для визуализации результатов дот-анализа признан раствор, содержащий 0,2% метола, 0,5% лимонной кислоты и 0,2% нитрата серебра. Время проявления матрицы в свежеприготовленном растворе составляет 7–8 мин, а стабильность такого проявителя зависит от качества и чистоты используемых для его приготовления реагентов.

#### Оценка качества реактивов для изготовления проявителя

В течение 2017 г. были приобретены 6 препаратов метола (изготовленные, согласно документам, в

2016 г.): 2 образца фирмы Fluka, 2 образца фирмы Aldrich-Sigma и 2 партии (от разных дистрибьюторов) отечественного препарата фирмы «Реахим». Оба образца отечественного препарата по цвету (серо-черный) не соответствовали ГОСТ 25664-83 (видимо хранились длительно или в ненадлежащих условиях) и, хотя и обладали восстанавливающей активностью, не обеспечивали стабильности проявителя свыше 5 мин. Этот препарат был исключен из исследований. Импортные образцы метола разводили от 0,4% до 0,1% в растворах, содержащих 0,75%, 0,5% и 0,25% безводной лимонной кислоты в бидистиллированной воде. Растворимость всех образцов была примерно одинаковой, за исключением Methol (foto), Fluka, Кат. № 69750, который заметно отставал по времени от других препаратов. В приготовленные растворы добавляли 10% раствор AgNO<sub>3</sub> (чда) до концентрации 0,2%, раствор перемешивали и быстро погружали в него матрицы. Перед погружением матрицы замачивали на 10 мин в бидистиллированной воде для удаления остатков буферных растворов с их поверхности. Проявляли матрицы 7 мин при комнатной температуре. Вид проявленных матриц приведен на рис. 2. Цифры под матрицами указывают время до потемнения проявителя в результате диффузного выпадения серебра (стабильность, мин).

Анализ результатов, приведенных на рис. 2, позволяет сделать следующие выводы.

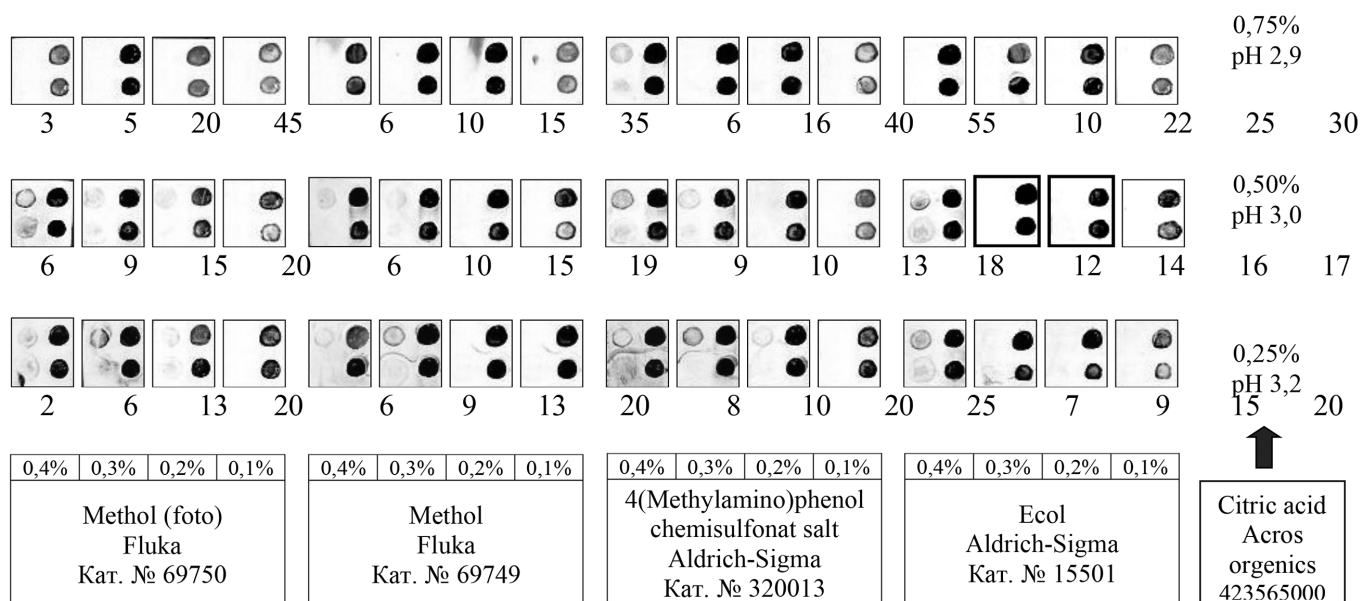


Рис. 2. Результаты сравнительной оценки разных марок метола.

Марки и концентрации метола приведены в табличках в нижней части рисунка. Справа указаны концентрации лимонной кислоты и pH раствора проявителя. Во все растворы вносили нитрат серебра до концентрации 0,2%. Подложки матриц изготовлены из синтетической бумаги Pentaprint PR-M480/09-07/8101-482D8. На подложки аликвотами по 2 мкл нанесены слева: сверху – IgG человека (10 мкг/мл), внизу – IgG кролика (10 мкг/мл); справа: сверху – золь (20 нм) золота (1 мкг/мл); внизу – золь (11 нм) серебра (1 мкг/мл). Время проявления всех матриц 7 мин. Время стабильности проявителя в минутах указано под соответствующей матрицей. Лучшие варианты композиций проявителя выделены жирной рамкой.

Methol foto, Fluka, лот 69750 непригоден для использования в системе, т. к. он плохо растворяется, не обеспечивает достаточную стабильность проявителя и интенсивность оптических сигналов, а также провоцирует спонтанное выпадение серебра на белковые компоненты (проявляет IgG).

Methol Fluka, лот 69749 похож по свойствам на препарат Fluka лот 69750, но работает немного чище и значительно контрастнее. Потенциально может быть использован в системе в концентрации 0,2%.

4-(Methylamino)phenol chemisulfate salt, Aldrich-Sigma, лот 320013 схож по свойствам с препаратом Fluka лот 69750, но обеспечивает более интенсивный оптический сигнал и более склонен к неспецифическому выпадению серебра при концентрациях метола более 0,2% и лимонной кислоты менее 0,5%. Потенциально может быть использован в концентрации 0,2% при pH 3,0 или 0,3% при pH 2,9.

Ecol работает чище, чем другие импортные аналоги, обеспечивает в оптимальных условиях стабильность проявителя до 15 мин, быстро проявляет золото и серебро, не провоцирует ложных сигналов на белковых компонентах и дает достаточно контрастные оптические сигналы. Может использоваться в системе в концентрации 0,2% и 0,3% при pH 3,0.

Таким образом, из оцененных образцов метола лучшим вариантом для применения в тесте является препарат Ecol. Этот реактив в оптимальных условиях работает наиболее чисто, обеспечивает контрастное проявление золота в течение 7 мин. и достаточную стабильность проявителя.

Сравнивали следующие пять марок лимонной кислоты, приобретенных в течение 2017 г.:

- 1) Citric acid, anhydrous, reagent ACS, 99,5 % (Acros organics, #423565000);
- 2) Citric acid, reagent ACS, 99,5 % (Sigma-Aldrich, #251275);
- 3) Citric acid, 99 % (Sigma-Aldrich, # C0759);
- 4) Citric acid monohydrate, reagent ACS, 99,5% (Sigma-Aldrich, #33114);
- 5) Citric acid, farm, 99,9 % (AppliChem, #A-2351).

Заметных различий между ними при приготовлении проявителя не выявлено. Таким образом, для приготовления сухой смеси проявителя можно использовать любой из этих препаратов.

Нитрат серебра фоточувствительный препарат, в кристаллах которого на свету восстанавливаются частицы металлического серебра. Такие препараты не пригодны для визуализации результатов анализа, поскольку частицы восстановленного серебра дестабилизируют проявитель с ослаблением полезного оптического сигнала и интенсивным фоном за счет диффузного выпадения серебра на

поверхность матрицы. В нашем исследовании была проведена сравнительная оценка трех препаратов нитрата серебра:

- 1) Silver nitrate, ACS reagent, 99,0 %, изготовлен в 2015 г., (Sigma-Aldrich, #209139);
- 2) Серебро азотнокислое, чда, 99,9 %, ГОСТ 1277-75, изготовлен в 1991 г. (Реахим, Россия);
- 3) Серебро азотнокислое, хч, изготовлен в 2008 г. (ПЗЦМ-Втормет, Россия).

В результате оценки установлено, что два первых указанных препаратов серебра могут быть использованы для изготовления набора, а отечественный препарат производства ПЗЦМ-Втормет, несмотря на более высокую квалификацию (хч) и меньший срок хранения, вызывает дестабилизацию проявителя.

#### Отработка способа приготовления и применения проявителя

В оптимальных условиях раствор проявителя стабилен только в течение 10–20 мин и должен быть приготовлен непосредственно перед применением. При обеспечении высокой чистоты приготовления раствор нитрата серебра стабилен и может храниться в темной склянке более одного года. Раствор метола существенно менее устойчив и может эффективно использоваться только в течение 1–2 сут. Очевидно, что тест-система не может укомплектовываться таким запасным раствором и метол должен входить в ее состав в сухом виде. Для укомплектования автономного диагностического набора предложено использовать двухкомпонентный проявитель – таблетированную смесь метола и лимонной кислоты (сухой компонент) в соотношении 2:5 (мас./мас.), а также 0,4% раствор азотнокислого серебра (жидкий компонент). Экспериментально установлено, что метол в виде сухой смеси с лимонной кислотой в темной упаковке может храниться более 2 лет (срок наблюдения) при комнатной температуре без потери активности. Проблема комплектации в таком случае заключается в крайне малой дозировке порций этих компонентов. Для проявления одной матрицы необходимо 0,5 мл проявителя. Доза на 0,5 мл проявителя составляет для метола – 1,0 мг, а для лимонной кислоты – 2,5 мг. Массовая или объемная дозировка таких порций сопряжена с высокой погрешностью, способной негативно отражаться на результатах анализа (при этом наиболее сильное влияние на эффективность проявления оказывает изменение соотношения концентраций метола и лимонной кислоты в смеси (см. рис. 2), тогда как небольшие погрешности дозировки сбалансированной смеси в проявителе не оказывают заметного влияния на результаты анализа и интенсивность оптических сигналов).

Наиболее просто дозирование сухих компонентов проявителя может быть осуществлено путем

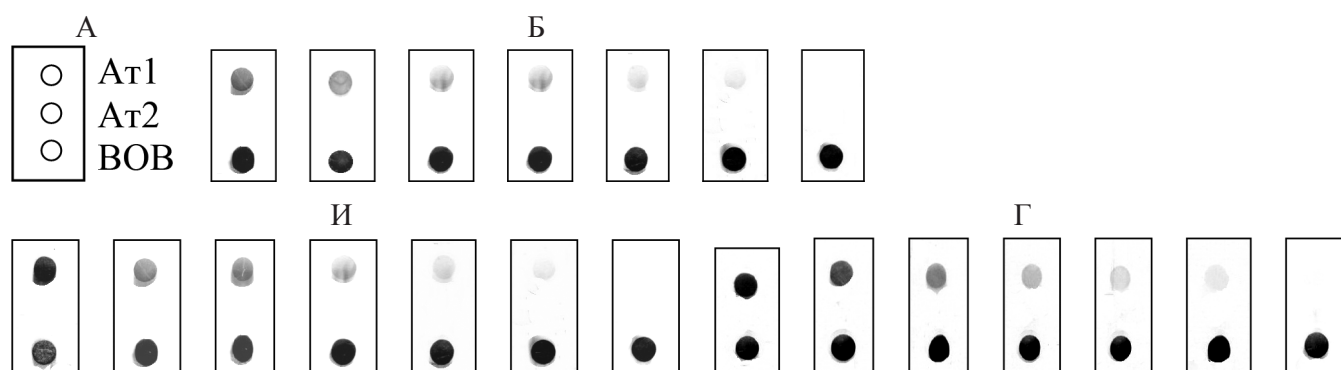


Рис. 3. Схема нанесения реагентов захвата на белковой матрице (А).

Вид белковых матриц после выявления вируса осповакцины в одностадийной постановке дот-иммуноанализа при использовании вариантов проявителя: из запасных растворов (Б), двухкомпонентного (В) и двухкомпонентного с усилением оптического сигнала тиомочевинной (Г). Кратность разведения вирусного материала приведена под изображениями матриц. Аббревиатуры реагентов захвата приведены в разделе «Материалы и методы».

изготовления тритурационных таблеток [13]. Для изготовления таблеток массой 3,5–4 мг готовили гомогенную смесь с необходимыми пропорциями лимонной кислоты и метола (эти ингредиенты имеют разную дисперсность и должны быть тщательно измельчены и перемешаны). Необходимый объем полученной пудры помещали в стеклянную чашку Петри и увлажняли 80% этанолом до образования густой пасты. Этой пастой заполняли ячейки диаметром 1,8 мм силиконовой матрицы толщиной 1 мм и высушивали. При подборе режимов сушки смеси в матрице установлено, что первоначальная сушка при температуре выше 40 °С приводила к вытеканию смеси из ячеек вследствие повышения растворимости. Сушка при повышенных температурах на поздних стадиях имела следствием снижение скорости растворения таблеток. Первоначальная сушка под вакуумом приводила к вскипанию смеси, что делало таблетки рыхлыми, ломкими и трудно извлекаемыми из матрицы. Оптимальным признан режим сушки в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем в течение 4 ч под вакуумом. Досушивание смеси под вакуумом повышало скорость растворения таблеток в стационарном режиме по сравнению с таблетками, высушенными при нормальном давлении. Сушку таблеток необходимо проводить без доступа прямого света, а при их хранении избегать света и влаги. В таких условиях сухой компонент сохраняет свои свойства более 2 лет. Вариабельность массы таблеток в диапазоне от 3,5 до 4 мг не сказывалась заметно на результатах проявления.

Жидкий компонент проявителя представляет 0,4% раствор нитрата серебра в бидистиллированной воде, расфасованный во флаконы из темного стекла. При его приготовлении необходимо избегать попадания прямого света, а также тщательно следить за качеством воды и чистотой посуды.

В наборе таблетки сухой смеси помещаются в пустых ячейках одного из рядов аналитической

ванны. При выполнении анализа за 10–15 мин до проявления в ячейки с сухой смесью вносится по 250 мкл бидистиллированной воды, а непосредственно перед проявлением – такой же объем 0,4% раствора нитрата серебра (введение равного объема жидкого компонента позволяет равномерно перемешать растворы). Время проявления 7–8 мин при температуре 20 °С.

При проявлении серебро может образовывать отложения разной плотности с различной окраской (от коричневой до черной), что затрудняет учёт результатов. Чтобы устранить эту проблему, в схему анализа введён дополнительный этап стабилизации окраски. На этом этапе проявленную матрицу обрабатывали щелочным раствором тиомочевины, который переводит серебро в его сульфид, имеющий интенсивную и стойкую чёрную окраску.

#### Апробация проявителя в дот-иммуноанализе для выявления ортопоксвирусов

Для экспрессного выявления ортопоксвирусов отработан одностадийный вариант дот-анализа с использованием поликлональных антител. В отличие от процедуры дот-иммуноанализа, описанной в предыдущих публикациях [7, 8], где матрицу сначала инкубировали с исследуемым образцом, а затем обрабатывали иммунозолом, в экспрессном варианте инкубация с образцом и конъюгатом выполняется в одну стадию (рис. 1). За счет такого совмещения и уменьшения числа отмывок время анализа сокращается с 70 до 40 мин.

Для оценки эффективности применения в анализе, описанного в предыдущем разделе двухкомпонентного проявителя, параллельно выполняли одностадийный дот-анализ серии разведений вирусного материала с использованием:

- классической прописи физического проявителя, приготовленного из запасных растворов (рис. 3, Б),

- двухкомпонентного проявителя (рис. 3, В)  
 - двухкомпонентного проявителя с последующей стабилизацией оптического сигнала в щелочном растворе тиомочевина (см. рис. 3Г).

Видно, что двухкомпонентный и классический проявители обеспечивают идентичные результаты, а применение стабилизатора окраски повышает контрастность проявленных пятен. Погрешности в массе таблеток в диапазоне 3,5-4,0 мг не оказывают заметного влияния на результаты проявления. Чувствительность метода во всех вариантах проявления составляет  $5,4 \times 10^4$  БОЕ/мл.

### Заключение

В автономных наборах для эффективного проявления результатов иммуноанализа с применением конъюгатов на основе коллоидного золота может использоваться двухкомпонентный проявитель, включающий таблетку сухой смеси, содержащей метол и лимонную кислоту в соотношении 2:3, и жидкий компонент – 0,4% раствор нитрата серебра. Необходим контроль качества реактивов, предназначенных для изготовления проявителя. Таблетки сухой смеси проявителя могут быть изготовлены путем формования увлажненной этанолом смеси метола и лимонной кислоты в ячейках силиконовой матрицы с последующей сушкой, при этом погрешности в массе таблеток в диапазоне 3,5-4,0 мг не оказывают заметного влияния на результаты проявления. Повышение контрастности и стабильности оптических сигналов может быть достигнуто путем обработки проявленной белковой матрицы щелочным раствором тиомочевина.

**Финансирование.** Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ГЗ-9/19.

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

### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 4-6, 8, 11-13 см. REFERENCES)

- Бондарев В.П., Терентьев А.И., Мельников С.А., Бондарева Т.А. Внедрение таблетированной оспенной вакцины «ТЭО-ВАК» в серийное производство для обеспечения биологической безопасности населения Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; вып. 104, с. 66-8.
- Максютов Р.А. Комплексный подход к видоспецифичной детекции вируса оспы коров. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016, вып. 4, с. 60-3.
- Ерш А.В., Полтавченко А.Г., Пьянков С.А., Агафонов А.П., Кривенчук Н.А., Буторин Д.В. Метод комплексной оценки гуморального иммунитета к детским вакциноуправляемым вирусным инфекциям. *Вопросы вирусологии*. 2015, 60(1): 45-9.
- Полтавченко А.Г., Ерш А.В., Крупницкая Ю.А. Выбор системы детекции для мультиплексного дот-иммуноанализа антител. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016, 61(4): 229-33.
- Скоупс Р. *Методы очистки белков*. Пер с англ. М.; Мир, 1985.

### REFERENCES

- Rimoina W., Graham B.S. Whither monkeypox vaccination. *Vaccine*. 2011; v. 295, p. 60–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.004>
- Bondarev V.P., Terent'ev A.I., Melnicov S.A., Bondareva T.A. Introduction of the Pelleted Smallpox Vaccine “TEOVak” into Serial Production to Provide Biosafety of the Population of the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy*. 2010; 104: 66–8. (In Russian)
- Maksyutov R.A. Complex Approach to Species-Specific Detection of Cowpox Virus/ *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy*. 2016; 4: 60–3. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.21055/0370-1069-2016-4-60-63>.
- Pulford D., Meyer H., Brightwell G., Damon I., Kline R., Ulaeto D. Amplification refractory mutation system PCR assays for the detection of variola and Orthopoxvirus/ *J. Virol. Meth.* 2004. v. 117: 81–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.01.001>
- Probst A., Besse A., Favry E., Imbert G., Tanchou V., Castelli F.A., Maillere B. Human CD4 T cell epitopes selective for Vaccinia versus Variola virus. *Mol. Immunol.* 2013, v. 53: p. 453–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.011>
- Chen L., Wang H., Guo T., Xiao C., Liu L. et al. A rapid point-of-care test for dengue virus-1 based on a lateral flow assay with a near-infrared fluorescent dye. *J. Immunol. Meth.* 2018, v. 456: p. 23–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.02.005>
- Ersh A.V., Poltavchenko A.G., Pyankov S.A., Agafonov A.P., Krivenchuk N.A., Butorin D.V. The multiplex method of estimation of humoral immunity to vaccine regulated childhood infections. *Voprosy virusologii*. 2015, 60(1): 45–9. (In Russian)
- Poltavchenko A.G., Nechitaylo O.V., Filatov P.V., Ersh A.V., Gureyev V.N. Multiplex method for initial complex testing of antibodies to blood transmitted diseases agents. *J. Virol. Meth.* 2016; vol. 236: 231–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.08.003>
- Poltavchenko A.G., Ersh A.V., Krupnitskaya Yu.A. The selection of system of detection for multiplex dot-immune analysis of antibodies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2016; 61(4): 229–33. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-4-229-233>.
- Scopes R. *Protein purification*. Springer-Verlag New York Inc., 1982.
- Poltavchenko A.G., Zaytzev B.N., Ersh A.V., Korneev D.V., Taranov O.S., Filatov P.V., Nechitaylo O.V. The selection and optimization of the detection system for self-contained multiplexed dot-immunoassay. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2016; 37(5): 540–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15321819.2016.1174134>
- Poltavchenko A.G., Zaitsev B.N., Ersh A.V., Taranov O.S., Korneev D.V., Nikonov A.M. Selection of Substrate Material for Protein Matrices. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2016; 52(2): 301–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1134/S2070205116020234>
- Keblor L.F. The Tablet Industry – Its Evolution and Present Status: The Composition of Tablets and Methods of Analysis. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. Cambridge, MA: Elsevier, 1914; 3(6): 820–48. DOI: 10.1002/jps.3080030614.

Поступила 30.04.2019

Принята в печать 15.07.2019

### Сведения об авторах:

**Полтавченко Александр Георгиевич**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. отдела разработки и производства средств диагностики вирусных заболеваний ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора; **Ерш Анна Васильевна**, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. иммунохимической диагностики ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора; **Азаев Мамедьяр Шакирович**, доцент, доктор биол. наук, зав. отделом научно-методической подготовки персонала по работе с возбудителями особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. E-mail: [azaev@vector.nsc.ru](mailto:azaev@vector.nsc.ru); **Филатов Павел Владимирович**, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. иммунохимической диагностики ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.



## ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.834 - 002.152

Полякова Д.М., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З.

### ИММУНИТЕТ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА У ВЗРОСЛЫХ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ *VARICELLA ZOSTER*

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1

*В связи с широким распространением герпесвирусных инфекций и увеличением количества болезней, угнетающих иммунитет, у современного течения инфекции, вызываемой *Varicella zoster*, имеются особенности. Если раньше опоясывающий герпес считался болезнью возраста 60 лет и более, то сейчас им все чаще заболевают лица моложе 60 лет. В статье показано, что группы лиц, имеющих вторичный иммунодефицит, имеют более высокий риск реактивации *Varicella zoster*. Больные ВИЧ-инфекцией, миеломой и другими иммунокомпрометирующими заболеваниями, чаще подвержены заболеваемости опоясывающим герпесом. Приведены данные собственных исследований, подтверждающие существующие сведения о том, что хроническая патология, прямо или опосредованно влияющая на клеточный иммунитет, в частности, на Т-лимфоциты, также является риском возникновения опоясывающего герпеса в возрасте до 60 лет. В связи с тем, что инфекция, вызываемая *Varicella zoster*, на фоне вторичного иммунодефицита протекает в более тяжелой форме, чем у лиц, не страдающих иммунодефицитом, обсуждаются вопросы профилактики рецидивов данного заболевания путем вакцинации и химиопрофилактики. В соответствии с имеющимися представлениями охарактеризованы показания к проведению специфической профилактики у ВИЧ-инфицированных и онкологических больных. Важными критериями при этом являются показатели уровней CD4 лимфоцитов, стадия основного заболевания и сроки, прошедшие после последнего курса химиотерапии. Так как все зарегистрированные вакцины против *Varicella zoster* являются живыми аттенуированными, это увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений. Обсуждаются перспективы создания и пути повышения комбинированных иммунобиологических препаратов.*

**Ключевые слова:** *Varicella zoster*; клеточный иммунитет; иммунопрофилактика; иммунокомпрометированные пациенты.

**Для цитирования:** Полякова Д.М., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. Иммунитет и вакцинопрофилактика у взрослых при инфекции, вызываемой вирусом *Varicella zoster*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(2): 84-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-84-87>.

*Polyakova D.M., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z.*

#### IMMUNITY AND VACCINE PROPHYLAXIS IN ADULTS WITH INFECTION CAUSED BY *VARICELLA ZOSTER* VIRUS

*Russian national research medical university named N.I. Pirigov the Ministry of health of Russia, 1 Ostrovityanova str., 117513, Moscow, Russia*

*Due to the wide spread of herpesvirus infections and the increase in the number of diseases that inhibit the immune system, the modern course of infection caused by *Varicella zoster* has features. If earlier herpes zoster was considered a disease of the age of 60 years or more, now they are increasingly ill persons under 60 years. The article shows that groups of people with secondary immunodeficiency have a higher risk of reactivation of *Varicella zoster*. Patients with HIV infection, myeloma and other immunocompromising diseases are more likely to be affected by herpes zoster. The data of own researches confirming the existing data that the chronic pathology directly or indirectly influencing cellular immunity, in particular, on T-lymphocytes, is also risk of occurrence at the age of 60 years are given. Due to the fact that the infection caused by *Varicella zoster*, against the background of secondary immunodeficiency occurs in a more severe form than in persons who do not suffer from immunodeficiency, the prevention of relapses of the disease by vaccination and chemoprophylaxis are discussed. In accordance with the existing views, the indications for specific prevention in HIV-infected and cancer patients are described. Important criteria are indicators of CD4 levels of lymphocytes, the stage of the underlying disease and the time elapsed after the last course of chemotherapy. Since all registered vaccines against *Varicella zoster* are live attenuated – this increases the risk of adverse events. Prospects of creation and ways of increase of the combined immunopreparations are discussed.*

**Key words:** *Varicella zoster*, cellular immunity, immunocompromised patients, immunoprophylaxis.

**For citation:** Polyakova D.M., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z. Immunity and vaccine prophylaxis in adults with infection caused by *Varicella zoster* virus. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2019; 24(2): 84-87

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-84-87>.

**For correspondence:** *Murad Z. Shakhmardanov*, Dr. Sci. Med., prof. at the department of infectious diseases and epidemiology Pirogov Russian national research medical University Ministry of health of the Russian Federation, E-mail: [mur2025@rambler.ru](mailto:mur2025@rambler.ru)

**Для корреспонденции:** Шахмарданов Мурад Зияудинович, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, E-mail: [mur2025@rambler.ru](mailto:mur2025@rambler.ru)

**Information about authors:**Polyakova D.M., <https://orcid.org/0000-0001-8069-8442>Nikiforov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-2205-9674>Shakhmardanov M.Z., <https://orcid.org/0000-0002-3168-2169>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 06.06.2019

Accepted 15.07.2019

Герпетические инфекции – одни из самых распространенных инфекций человека. По данным разных авторов, во взрослом возрасте от 90 до 100% людей являются носителями возбудителя данной инфекции [1]. *Varicella zoster* вирус (VZV) – один из 8 типов герпесвирусов, способных поражать человека. Он относится к альфа-герпесвирусам, вызывает 2 формы заболевания: ветряная оспа (ВО) и опоясывающий герпес (ОГ). Характеризуется коротким репродуктивным циклом, быстрым развитием цитопатического действия, способностью размножаться в любых тканях организма-хозяина с последующей пожизненной персистенцией и возможной реактивацией при снижении иммунитета [2]. Важной особенностью является Т-клеточный тропизм вируса, что отличает VZV от других альфа-герпесвирусов [1].

Основными звеньями защиты организма от VZV являются: Т-клеточный иммунитет, продукция антител и клетки памяти. Эти структуры участвуют не только в разрешении первичной инфекции, но и в поддержании инфекции в латентном состоянии в ганглиях, тем самым предотвращают ее реактивацию в дальнейшем [3]. Мишенью для VZV являются дендритные клетки, где он замедляет и подавляет процессы представления антигена Т-лимфоцитам. Так же страдает субпопуляция Т-клеток – натуральные киллеры, при снижении которых инфекция течет длительнее, с осложнениями [3]. Показано, что при угнетении Т-клеточного ответа и большей вирусной нагрузке заболевание протекает тяжелее, а чем выше avidность антител, тем легче течет заболевание [4].

При данной инфекции повышение вероятности осложнений обуславливают цитокины: от их количества в острой фазе напрямую зависит частота развития постгерпетических неврологических осложнений [5]. Первичная инфекция *Varicella zoster* продолжает считаться детской инфекцией, но в последнее время ей все чаще переболевают во взрослом состоянии. Ветряная оспа, по данным литературных источников, у взрослых протекает с большими осложнениями, чем в детстве. При этом у взрослых высыпания часто бывают массивными, сопровождаются повышением температуры тела, общетоксическими явлениями, сильным зудом. Несмотря на низкий уровень заболеваемости ве-

тряной оспой у взрослых риск возникновения у них тяжелых осложнений и даже летальных исходов выше, чем у детей [6].

Вторичная герпесвирусная инфекция возникает на фоне депрессии иммунитета. Если после 60 лет снижение иммунитета естественно, то в молодом возрасте причины его депрессии требуют уточнения. Течение вторичной герпесвирусной инфекции у иммунокомпрометированных групп населения также отличается от течения этой инфекции у людей, не страдающих патологическим иммунодефицитом. При заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитом – ВИЧ-инфекции, миеломной болезни, вероятность возникновения опоясывающего герпеса возрастает [2, 7].

Отсутствие тенденции к снижению количества больных ВИЧ-инфекцией в стране [8] не может не сказаться на увеличении числа случаев заболевания опоясывающего герпесом в возрасте до 60 лет. На данный момент имеется много исследований, посвященных ВИЧ-ассоциированной герпесвирусной инфекции [2, 9, 10]. Показано, что средний возраст возникновения инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-положительных больных, составляет 32 года, то есть почти в 2 раза моложе, чем у больных, без ВИЧ-инфекции. У 33% указанных больных ВИЧ-инфекция была выявлена впервые, на основании чего можно сделать вывод, что заболевание ОГ в молодом возрасте может являться маркером заболевания ВИЧ-инфекцией [9]. Осложнения герпесвирусной инфекции встречались почти в 30% случаев [9]. Аналогичные данные отмечают другие авторы: средний возраст заболевания ОГ у ВИЧ-инфицированных больных находился в пределах 30-39 лет, а впервые выявленная ВИЧ инфекция была зарегистрирована у 40% больных [10]. Развитие ОГ у таких больных происходит на фоне депрессии CD4 клеток ниже уровня  $350 \times 10^9/\text{мл}$  [9, 10].

Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса, VZV, а также цитомегаловирусом широко распространены у больных туберкулезом [11]. Установлена достоверно более высокая частота субклинических форм герпетических инфекций, вызываемых герпесвирусами 1 и 5 типов у больных туберкулезом. Случаи инфекции, вызываемой VZV у больных туберкулезом, также встречались

чаще, но разница не была статистически достоверной [11]. Данные результаты объясняются различиями персистентных характеристик и эффекторных звеньев иммунного ответа при различных герпетических инфекциях; дефекты макрофагального звена иммунного ответа при туберкулезной инфекции являются причиной высокой частоты развития субклинических форм герпетических инфекций, вызываемых вирусами 1 и 5 типов [12].

Проведенное на базе Инфекционной клинической больницы № 1 Департамента здравоохранения Москвы исследование показало, что 60% госпитализированных с диагнозом ОГ были моложе 60 лет: средний возраст составил 44 года. Из них явный вторичный дефицит был выявлен у 45%: в 75% случаев – ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний и в 25% случаев – болезни системы крови. В группе больных после 60 лет медиана заболеваемости была на уровне 68 лет; свыше 80% обследуемых имели вторичный иммунодефицит на фоне сахарного диабета 2 типа, системной склеродермии, приема преднизолона по поводу сопутствующего заболевания и других причин.

В связи с большой распространенностью VZV, тяжестью течения во взрослом состоянии и способностью реактивироваться в старшем возрасте у лиц, переболевших первичной инфекцией актуальной является целесообразность профилактических прививок, как против ВО, так и против ОГ.

Вторичная VZV-инфекция у лиц до 60 лет является частым осложнением заболеваний, прямо или опосредованно влияющих на иммунную систему, в частности на Т-клеточный иммунный ответ. ОГ у взрослых часто связывают с отсутствием специфических реакций иммунокомпетентности у взрослых людей старше 60 лет. Исследования в этом направлении актуальны, так как VZV представляет серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения: он поражает различные структуры центральной и периферической нервной системы, другие органы и системы с тяжелым клиническим течением [13]. В связи с этим остро встает проблема предотвращения такого осложнения как ОГ у данной категории больных.

В настоящее время есть 2 пути решения проблемы – профилактический прием ацикловира [7] или вакцинация [14].

В исследованиях установлено, что на фоне профилактического приема ацикловира у больных множественной миеломой проявлений герпетических инфекций не зафиксировано, в то время как у больных, не получающих ацикловир, осложнение в виде ОГ наблюдалось в 36% случаев [7]. Указанные сведения соответствуют нашим наблюдениям, когда причиной развития ОГ у больного с множественной миеломой, по-видимому, явилась отсутствие профилактики герпесвирусной инфекции,

что привело к генерализации инфекции и увеличению продолжительности заболевания.

Второй путь решения проблемы – вакцинопрофилактика. Вакцина против ВО существует с 1974 г. [14]. С 2014 г., в связи с большим числом заболевших и частым развитием осложнений, в национальный календарь прививок Российской Федерации внесена вакцинация против ВО. На данный момент обязательная вакцинация предусмотрена более чем в 80 странах. В настоящее время существует вакцины против ВО и против ОГ на основе аттенуированного штамма VZV; отличаются вакцины только количеством бляшкообразующих единиц. По данным авторов, вакцина предотвращает первичное инфицирование у 80% привитых [14]. Проведенное в нескольких странах ретроспективное исследование показало сохранение иммунитета к болезни, вызываемой VZV спустя десять лет после двухкратной вакцинации с интервалом 4-8 нед [14].

Вакцинация иммунокомпрометированных групп населения – очень сложный вопрос. С одной стороны, вторичная герпетическая инфекция у иммунодефицитных лиц принимает диссеминированный характер и, как правило, течет с осложнениями. Но с другой стороны, если иммунитет будет угнетен слишком сильно, то факторы защиты могут не выработаться в ответ на введение вакцины или разовьется вторичная инфекция на введенный штамм. Таким образом, следует придерживаться критериев вакцинации, одним из которых является количество CD4 лимфоцитов, непосредственно участвующих в иммунном ответе. По мнению экспертов ВОЗ при ВИЧ-инфекции вакцинация показана пациентам с количеством CD4 лимфоцитов более 15%, включая больных, получающих активную ретровирусную терапию [15]. У онкологических больных вакцинацию следует проводить только в период ремиссии; если им проводилась химиотерапия – то не раньше, чем через 3 мес после ее прекращения [15].

Несмотря на позитивные результаты применения новых вакцин против VZV-инфекции, следует помнить, что клеточно-опосредованный иммунитет при ОГ всегда недостаточный, и ни одна из существующих вакцин его не усиливает [13]. В настоящее время ведутся работы по созданию иммунопрепаратов на основе комбинации аттенуированных штаммов VZV с адьювантными системами и/или иммуностимуляторами, что позволит усилить клеточно-опосредованный иммунный ответ [13].

## Выводы

В связи с широким распространением герпесвирусных инфекций и увеличением количества болезней, угнетающих иммунитет, ОГ молодеет. Если

раньше это считалось заболеванием возраста 60 лет и более, то сейчас им все чаще заболевают лица, моложе 60 лет. Таким образом можно говорить о том, что риском возникновения ОГ в возрасте до 60 лет являются заболевания, прямо или опосредованно влияющие на клеточный иммунитет, в частности, на Т-лимфоциты. В связи с тем, что VZV-инфекция на фоне вторичного иммунодефицита протекает в более тяжелой форме, чем у лиц, не страдающих иммунодефицитом, то таким больным показана профилактика заболевания: вакцинация (при условии если количество CD4 лимфоцитов не менее 15% от нормальных значений, заболевание должно находиться в стадии ремиссии, после последнего курса химиотерапии должно пройти не менее 3 мес). На данный момент все зарегистрированные вакцины против VZV являются живыми аттенуированными, что увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений. Перспективным является создание комбинированных иммунопрепаратов на основе штаммов возбудителя, адъювантов и иммуномодуляторов. В случаях противопоказаний к вакцинации возможен профилактический прием ацикловира (дозы подбираются индивидуально).

## ЛИТЕРАТУРА

- Онищенко Н.В., Рябоконт Е.В., Фирюлина О.М. Клинические особенности течения опоясывающего герпеса на современном этапе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017; 3: 289-93.
- Никифоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З., Скрипкина П.А. Реактивация вируса Varicella zoster при ВИЧ-инфекции. Актуальные вопросы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21(6): 300-3.
- Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса и иммунный ответ. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 16(1): 35-48.
- Казанова А.С., Лавров В.Ф., Каира А.Н., Дубоделов Д.В., Рихтер В.В., Рыбин В.В. и др. Особенности гуморального иммунитета у военнослужащих по призыву и его динамика после проведения специфической вакцинопрофилактики. *Санитарный врач*. 2013; 4: 10-7.
- Сабурова О.А., Шуклина Т.В., Шкарина М.В., Собчак Д.М., Корочкина О.В., Михайлова Е.А. и др. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим герпесом с целью прогнозирования постгерпетической невралгии. *Медицинский альманах*. 2016; 3(43): 125-9.
- Кузьмина Т.Ю., Тихонова Ю.С., Тихонова Е.П., Бабушкин А.О., Андропова Н.В. Особенности течения ветряной оспы у взрослых. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 2(80): 72-6.
- Назарова И.Н., Протасова М.Н., Никишина Н.А. Herpes zoster у больных множественной миеломой на фоне лечения бортезомибом. *Онкогематология*. 2011; 6 (3): 35-8.
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь – декабрь 2018. Available at: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277)
- Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б. Варицелла зостерная инфекция у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. *ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии*. 2014; 6(3): 39-45.
- Подымова А.С., Прожерин С.В., Скурихина М.Е. Целесообразность и эффективность тестирования на наличие антител к ВИЧ-больных опоясывающим герпесом. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 07(151): 122-4.
- Казанова А.С., Лавров В.Ф., Пантелеев А.В., Лядова И.В. Ассоциация туберкулеза и инфекций, вызванных вирусами простого герпеса, *Varicella zoster* и цитомегаловирусом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 4(83): 23-8.
- Филатова Е.Н., Уткин О.В. Современные подходы к моделированию герпесвирусной инфекции. *Медиаль*. 2014; 2(12): 172-97.
- Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Махмудов Ф.Р., Сергеев О.В. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(1): 5-11.
- Маркелова Е.В., Кныш С.В., Неужкина Т.А., Байбарина Е.В. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 4(74): 5-9.
- Вакцины против ветряной оспы и герпеса зостер (Позиция ВОЗ, июнь 2014 г.). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 5(78): 96-8.

## REFERENCES

- Onishhenko N.V., Ryabokon' E.V., Firyulina O.M. Clinical features of herpes zoster at the present stage. *Klinicheskaya infekctologiya i parazitologiya*. 2017; 3: 289-93. (in Russian)
- Nikiforov V.V., Dvornikov A.S., Shahmaradanov M.Z., Skripkina P.A. Reactivation of Varicella zoster virus in HIV infections. Actual issues. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2016; 21(6): 300-3. (in Russian)
- Zhelezniczkova G.F., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. The varicella – zoster virus and the immune response. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2013; 16(1): 35-48. (in Russian)
- Kazanova A.S., Lavrov V.F., Kaira A.N., Dubodelov D.V., Rihter V.V., Rybin V.V. et al. Features of humoral immunity in conscripts and its dynamics after a specific vaccination. *Sanitarnyy vrach*. 2013; 4: 010-017. (in Russian)
- Saburova O.A., Shchuklina T.V., Shkarina M.V., Sobchak D.M., Korochkina O.V., Mikhaylova E.A. et al. Evaluation of immune response mediators in patients with herpes zoster to predict postherpetic neuralgia. *Meditsinskiy al'manakh*. 2016; 3(43): 125-9. (in Russian)
- Kuz'mina T.Yu., Tihonova Yu.S., Tihonova E.P., Babushkin A.O., Andronova N.V. Features of the course of chickenpox in adults. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 2 (80): 72-6. (in Russian)
- Nazarova I.N., Protasova M.N., Nikishina N.A. Herpes zoster in patients with multiple myeloma during treatment with bortezomib. *Onkogematologiya*. 2011; 6 (3): 35-8. (in Russian)
- Information about infectious and parasitic diseases for January – December 2018. Available at: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277)
- Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B. Varicella is a zoster infection in adult HIV-infected patients. *VICH-infektsii i immunosupressii*. 2014; 6(3): 39-45. (in Russian)
- Podymova A.S., Prozherin S.V., Skurikhina M.E. The feasibility and effectiveness of testing for antibodies to HIV patients with herpes zoster. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 07(151): 122-4. (in Russian)
- Kazanova A.S., Lavrov V.F., Panteleev A.V., Lyadova I.V. Association of tuberculosis and infections caused by herpes simplex virus, *Varicella zoster* and cytomegalovirus. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2015; 4(83): 23-8. (in Russian)
- Filatova E.N., Utkin O.V. Modern approaches to the modeling of the herpes simplex virus. *Medial'*. 2014; 2(12): 172-97. (in Russian)
- Barinskiy I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Makhmudov F.R., Sergeev O.V. Vaccines as a means of specific immunocorrection in herpetic infections. *Voprosy virusologii*. 2014; 59 (1): 5-11. (in Russian)
- Markelova E.V., Knysh S.V., Nevezhkina T.A., Baybarina E.V. Alpha herpesviruses: a modern view of structure. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 4(74): 5-9. (in Russian)
- Varicella and herpes zoster vaccines (WHO Position, June 2014). *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2014; 5(78): 96-8. (in Russian)

Поступила 06.06.2019

Принята в печать 15.07.2019

## Сведения об авторах:

**Полякова Дарья Михайловна**, клинический ординатор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Никифоров Владимир Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.24-002.5

Эльгали А.И., Асеев А.В., Рясенский Д.С., Гришкина Н.А.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, 170100, г. Тверь, Россия

В 2018 г. внесены ключевые изменения в рекомендуемое лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, обозначен приоритет пероральных препаратов над инъекционными. Впервые в истории была предложена новая полностью пероральная 20-месячная схема лечения. Режим рекомендует бедаквилин и линезолид вместе с левофлоксацином/моксифлоксацином, циклосерином/клофазимином. Эта схема лечения отличается от принятого в России стандартного 4 режима химиотерапии МЛУ-ТБ. До недавнего времени бедаквилин и линезолид были относительно недоступны в условиях противотуберкулезных диспансеров. Пациентов, которые нуждались в таком лечении, направляли в специализированные Федеральные противотуберкулезные учреждения. Целью исследования явилось изучение отдаленных результатов лечения больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких при неэффективности предшествующей терапии в противотуберкулезном диспансере и направлении в специализированное Федеральное противотуберкулезное учреждение. Обследованы 143 человек обоего пола в возрастной группе от 20 до 60 лет, получавшие лечение в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2010–2014 гг. В процессе повышения приверженности к лечению использовали индивидуальную беседу, организацию общения с другими больными, получившими эффективное противотуберкулезное лечение, просмотр обучающего видеофильма «Туберкулез: вопросы и ответы», изучение материалов брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза», разработанных Благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья». При проведении мероприятий по повышению приверженности к лечению среди больных туберкулезом легких положительный результат получен у 143 человек, эти больные согласились на возможное хирургическое вмешательство в Федеральном противотуберкулезном учреждении. Непосредственно после хирургического этапа лечения достигнуто закрытие полостей распада и/или абациллирование у 132 (92,3%) человек. В послеоперационном периоде продолжали противотуберкулезную терапию, в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя, дисциплинированность больных в приеме противотуберкулезных препаратов значительно повысилась.

Ключевые слова: туберкулез; результаты лечения; лекарственная устойчивость; противотуберкулезная химиотерапия; приверженность к лечению; копинг механизм.

Для цитирования: Эльгали А.И., Асеев А.В., Рясенский Д.С., Гришкина Н.А. Отдаленные результаты лечения у больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких при неэффективности предшествующей терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(2): 88-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-88-91>.

Elgali A.I., Aseev A.V., Riasenskii D.S., Grishkina N.A.

LONG-TERM OUTCOMES OF TREATMENT IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS AND NON-EFFICIENCY OF PREVIOUS THERAPY

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 170100, Tver, Russia

In 2018 key changes were made to the recommended treatment for multi-drug resistant tuberculosis, the priority of oral medications over injectables was indicated. For the first time in history, a new, completely oral 20-month treatment regimen was proposed. The regimen recommends bedaquiline and linezolid together with levofloxacin / moxifloxacin, cycloserine / clofazimine. This treatment regimen differs from the standard 4 MDR-TB chemotherapy regimens adopted in Russia. Until recently, bedaquiline and linezolid were relatively unobtainable in the conditions of tuberculosis dispensaries, patients who needed such treatment were referred to specialized Federal tuberculosis facilities. The aim of the study was to study the long-term results of treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis in cases of the ineffectiveness of previous therapy in an antituberculosis dispensary and referral to a specialized Federal tuberculosis institution. In 2010-2014, 143 people of both sexes in the age group from 20 to 60 years old were treated in the Tver Regional Clinical Antituberculosis Dispensary. Individual conversations, organizing communication with other patients who received effective anti-tuberculosis treatment, watching the training video "Tuberculosis: Questions and Answers", studying the materials of the brochure "School of the Patient. A brochure for patients suffering from tuberculosis" developed by the charitable organization "Partners in the name of health" was used in the process of increasing adherence to treatment. When carrying out measures to increase adherence to treatment among patients with pulmonary tuberculosis, a positive result was obtained in 143 people. These patients agreed to possible surgical intervention in the Federal Tuberculosis Institution. Immediately after the surgical stage of treatment, cavity closure and/or abacillation were achieved in 132 (92.3%) people. In the postoperative period anti-tuberculosis therapy was continued in accordance with the drug-resistant pathogen, the discipline of patients in receiving anti-tuberculosis drugs increased significantly.

Key words: tuberculosis; outcomes of treatment; drug resistance; tuberculosis chemotherapy; treatment adherence; coping mechanism.

Для корреспонденции: Рясенский Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, доцент каф. фтизиатрии; e-mail: meddim3@mail.ru

**For citation:** Elgali A.I., Aseev A.V., Riasenskii D.S., Grishkina N.A. Long-term outcomes of treatment in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis and non-efficiency of previous therapy. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2019; 24(2): 88-91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-88-91>.

**For correspondence:** *Ryasenskiy Dmitriy Sergeevich* Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Phthisiology; e-mail: meddim3@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 06.06.2018

Accepted 15.07.2019

## Введение

Мировые лидеры на беспрецедентном заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по туберкулезу в сентябре 2018 г. единогласно приняли политическую декларацию, в которой они обязались выявить и лечить 30 миллионов человек [2].

Устойчивость к лекарственным препаратам является проблемой для глобального контроля над туберкулезом. При лекарственно-чувствительном туберкулезе летальность составляет 6%, в то время, как при лекарственно-резистентном туберкулезе достигает 57%, скорректированное соотношение шансов смерти в этой группе очень велико – 95% [3].

Этиотропная терапия туберкулеза базируется на использовании химиотерапевтических препаратов, оказывающих токсические эффекты на различные системы и органы больных туберкулезом [1]. В 2018 г. внесены ключевые изменения в рекомендуемое лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, обозначен приоритет пероральных препаратов над инъекционными. Впервые в истории была предложена новая полностью пероральная 20-месячная схема лечения. Режим рекомендует бедаквилин и линезолид вместе с Левифлоксацином/моксифлоксацином, циклосерином/клофазимином [4]. Эта схема лечения отличается от принятого в России стандартного режима химиотерапии МЛУ-ТБ. До недавнего времени бедаквилин и линезолид были относительно недоступны в условиях противотуберкулезных диспансеров. Пациентов, которые нуждались в таком лечении, направляли в специализированные Федеральные противотуберкулезные учреждения.

**Цель исследования** – изучение отдаленных результатов лечения больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких при неэффективности предшествующей терапии в противотуберкулезном диспансере и направлении в специализированное Федеральное противотуберкулезное учреждение.

## Материалы и методы

Обследованы 143 человека обоего пола в возрастной группе от 20 до 60 лет, получавшие лечение

в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2010–2014 гг. Основным критерием отбора была неэффективная терапия в течение не менее 6 мес в условиях противотуберкулезного диспансера (сохранение полостей распада, бацилловыделения, отсутствие значимой клинко-рентгенологической динамики). Давность заболевания, от момента взятия на учет в противотуберкулезном учреждении была от 6 мес до 24 лет (в среднем 3,9 года). Неэффективность предшествующей противотуберкулезной терапии стали у этих больных основой для снижения приверженности к лечению, неверию в возможность излечения, бессистемности и нерегулярности приема противотуберкулезных препаратов.

Бацилловыделение в мокроте было у 109 (76,2%) человек, из них МЛУ была констатирована у 74 (51,7%), ШЛУ – у 19 (13,3%), у 16 (11,2%) пациентов была устойчивость к 2 – 3 препаратам, но не к изониазиду и рифампицину одновременно. Суммарно у большинства больных (93 человека – 65,0%) до операции была выявлена множественная и экстремальная лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам. У 34 больных не было бацилловыделения (что не исключало наличия лекарственной устойчивости ввиду прогрессирования заболевания на фоне терапии препаратами 1 ряда, в последующем лекарственная чувствительность была определена при бактериологическом исследовании операционного материала).

Эпизоды кровохарканья отмечали 24 (16,8%) пациента. Сопутствующий сахарный диабет был у 89 (62,2%) человек, а черепно-мозговая травма в анамнезе – у 48 (33,6%) пациентов.

По характеру туберкулезного процесса преобладали деструктивные формы: у 83 (58,0%) человек был фиброзно-кавернозный туберкулез легких, у 17 (11,9%) – кавернозный, у 43 (30,1%) – туберкуломы в фазе распада. По характеру течения процесса прогрессирование на момент направления было констатировано у 104 (72,7%) человек. У 106 человек на момент направления в Федеральное противотуберкулезное учреждение была определена 2-я группа инвалидности в связи с заболеванием «туберкулез».

Ввиду наличия лекарственной резистентности, неэффективности проводимой терапии больные были направлены в УКБ ФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (2010 – 2014 гг.) для консультации о тактике дальнейшего лечения. Было рекомендовано хирургическое лечение в условиях УКБ ФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с коррекцией режима химиотерапии туберкулеза.

### Результаты

В процессе повышения приверженности к лечению использовали индивидуальную беседу, организацию общения с другими больными, получившими эффективное противотуберкулезное лечение, просмотр обучающего видеofilmа «Туберкулез: вопросы и ответы», изучение материалов брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза», разработанных Благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья». Целью этих мероприятий было снятие эмоционального напряжения, тревоги, неопределенности, повышение коммуникативных навыков и получение от других больных туберкулезом образцов адаптивных механизмов совладания. Первый этап повышения приверженности включал просмотр в больничной палате обучающего видеofilmа «Туберкулез: вопросы и ответы». Фильм делили на три части, так как одномоментный просмотр всего фильма для пациентов, которые получают противотуберкулезные препараты, особенно изониазид, оказался затруднителен. После этого проводили беседу, во время которой больные могли задать возникшие у них вопросы, обсудить те или иные проблемы, связанные с заболеванием туберкулез и его лечением. Для последующего самостоятельного ознакомления больным рекомендовали материалы брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза». Как просмотр видеofilmа, так и ознакомление с брошюрой проводили с использованием ноутбука, что сами больные оценили, как более удобную форму работы. В последующем мы демонстрировали пациентам, которые ранее были в подобной ситуации и уже получили эффективную противотуберкулезную терапию и предоставляли возможность взаимного общения. Такие встречи проводили 1 раз в неделю для того, чтобы обеспечить больным возможность обдумать полученную информацию, сформулировать новые вопросы.

Всем больным проведено хирургическое лечение в УКБ ФП Первого МГМУ им. Сеченова, объем которого соответствовал характеру и распространенности основного процесса. При этом пульмонэктомии (или операции доудаления легкого после предшествующих резекций) выполнены у 32 (22,4%) человек, корригирующие торакопластики – у 66 (46,2%), лечебные торакопластики –

у 17 (11,9%), комбинированные резекции – у 29 (20,3%), лобэктомии – у 34 (23,8%), атипичные резекции – у 24 (16,8%). У части больных операции были двусторонними или последовательными этапными.

Операционный материал был подвергнут не только патогистологическому, но и бактериологическому исследованию. При этом из 34 больных, у которых до операции не был определен спектр лекарственной устойчивости возбудителя ввиду отсутствия бактериовыделения в мокроте, у 29 (85,3%) были получены положительные результаты посева и/или ПЦР-диагностики. Из них у 25 больных была констатирована МЛУ возбудителя, у 4 больных определена сохраненная чувствительность к препаратам первого ряда. Таким образом, суммарно МЛУ/ШЛУ возбудителя была определена в мокроте/операционном материале у 118 человек (82,5%). Непосредственно после хирургического этапа лечения достигнуто закрытие полостей распада и/или абациллирование у 132 (92,3%) человек. В послеоперационном периоде продолжали противотуберкулезную терапию, в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя, как правило, по индивидуальному (IV или V) режиму.

Однако часть больных остались недисциплинированными в проведении послеоперационной химиотерапии, у них не удалось сформировать адаптивные стратегии копинг-поведения и повысить приверженность к лечению. Через 1 год после операции у 7 человек выявлены рецидивы болезни. Таким образом, непосредственная эффективность формирования приверженности к лечению, формирования адаптивных стратегий копинг-поведения и эффективная терапия через 1 год отмечена у 125 человек (87,4%).

Отдаленные результаты оценивались на 1 сентября 2019 г, т. е. не менее, чем через 5 лет после проведения хирургического этапа лечения. Оказалось, что 121 человек (84,6%) к этому времени были переведены в 3 группы диспансерного наблюдения или сняты с диспансерного учета в связи с выздоровлением. Продолжали лечение 12 (8,4%) человек, из них у 7 были проведены этапные резекции единственного легкого. Умерли вследствие прогрессирования туберкулезного процесса 10 пациентов (7,0%). На 1.09.19 продолжали оставаться инвалидами 2 группы 5 человек, остальные (ранее признанные инвалидами 2 группы) в соответствии с решением МСЭК признаны трудоспособными. Наряду с трудовой реабилитацией отмечена репродуктивная реабилитация больных. У 7 бывших больных (среди них 5 женщин, 2 мужчин) отмечено рождение детей, у женщин во время беременности были проведены ВКК об отсутствии активного туберкулезного процесса и противопоказаниях к со-

хранению беременности, проведение противотуберкулезной химиотерапии не потребовалось ни в одном случае. Можно утверждать, что среди ранее неэффективно леченных больных туберкулезом легких с преобладанием МЛУ/ШЛУ возбудителя в результате комплексного лечения, обязательным элементом которого было хирургическое лечение, достигнуто не только сохранение жизни больных, но и трудовая реабилитация в виде снятия группы инвалидности, репродуктивная реабилитация в форме возможности деторождения.

### Выводы

При проведении ряда мероприятий по повышению приверженности к лечению среди больных туберкулезом легких положительный результат получен у 143 человек, эти больные согласились на возможное хирургическое вмешательство в Федеральном противотуберкулезном учреждении. Непосредственно после хирургического этапа лечения достигнуто закрытие полостей распада и/или абациллирование у 132 (92,3%) человек. В послеоперационном периоде продолжали противотуберкулезную терапию, в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя, дисциплинированность больных в приеме противотуберкулезных препаратов значительно повысилась. Часть больных в этой группе остались недисциплинированными в проведении послеоперационной химиотерапии. Через 1 год после операции у 7 человек выявлены рецидивы болезни. Суммарно через 5 лет после хирургического вмешательства, среди ранее неэффективно леченных больных туберкулезом легких в результате системы мероприятий формирования приверженности к лечению и научения адаптивным стратегиям копинг-поведения удалось добиться излечения от туберкулеза у 121 человека (84,6%), большинство пациентов, ранее признанные инвалидами 2 группы, в соответствии с решением МСЭК признаны трудоспособными, у 7 бывших больных отмечено рождение детей. Таким образом, у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких хирургическое вмешательство является важным элементом как диагностики (определение лекарственной устойчивости возбудителя, что важно для последующей эффективной химиотерапии), так и лечения, позволяет

добиться излечения от туберкулеза более 84% пациентов, осуществить их медицинскую, трудовую, репродуктивную реабилитацию.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рясенский Д.С., Гришкина Н.А., Асеев А.В. Влияние туберкулезной инфекции и противотуберкулезной химиотерапии на липидный состав плазмы крови. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(5): 220-4.
2. Eskild P.J., Farah M.J., Giuseppe I, Alimuddin Z. Latent tuberculosis infection: diagnostic tests and when to treat. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 231-3.
3. Kathrin Z, Marie B, Prof L.F., Sonia B, Peter M.K., Joachim G, et al. Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 298-9.
4. Timothy D.H., Isobella H, Marc L, Alimuddin Z Revolutionary new treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 233-2.

### REFERENCES

1. Riasenskii D.S., Grihkina N.A., Aseev A.V. Impact of tuberculosis and antituberculous chemotherapy on lipid composition of the blood plasma. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2018; 23(5): 220-4. (in Russian)
2. Eskild P.J., Farah M.J., Giuseppe I, Alimuddin Z. Latent tuberculosis infection: diagnostic tests and when to treat. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 231-3.
3. Kathrin Z, Marie B, Prof L.F., Sonia B, Peter M.K., Joachim G, et al. Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 298-9.
4. Timothy D.H., Isobella H, Marc L, Alimuddin Z Revolutionary new treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 233-2.

Поступила 06.06.2019

Принята в печать 15.07.2019

### Сведения об авторах:

**Эльгали Ахмед Ибрагимович**, аспирант каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России; **Асеев Александр Владимирович**, доктор мед. наук, зав. каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России; **Гришкина Наталья Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент, каф. инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России.



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.928

Дарвина О.В.<sup>1</sup>, Умбетова К.Т.<sup>1</sup>, Коннова Ю.А.<sup>2</sup>, Малолетнева Н.В.<sup>1</sup>, Волчкова Е.В.<sup>1</sup>

### ОБЕДНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРЮШНОГО ТИФА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная Клиническая Больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», 105275, г. Москва, Россия, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, Россия

*Брюшной тиф остается актуальной проблемой здравоохранения как в России, так и в других странах мира, поскольку рост антибиотикорезистентности *S. Typhi* и изменения клинической картины заболевания затрудняют своевременную диагностику и назначение адекватной антибактериальной терапии (АБТ). Описаны особенности течения брюшного тифа на примере анализа историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении во 2-й инфекционной клинической больнице г. Москвы.*

Ключевые слова: брюшной тиф; антибиотикорезистентность; антибактериальная терапия.

Для цитирования: Дарвина О.В., Умбетова К.Т., Коннова Ю.А., Малолетнева Н.В., Волчкова Е.В. Особенности клинического течения брюшного тифа на современном этапе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(2): 92-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-92-96>.

Darvina O.V.<sup>1</sup>, Umbetova K.T.<sup>1</sup>, Konnova Yu.A.<sup>2</sup>, Maloletneva N.V.<sup>1</sup>, Volchkova E.V.<sup>1</sup>

PECULIARITIES OF TYPHOID FEVER CLINICAL COURSE AT THE PRESENT TIME

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, bld. 2, Russia;

<sup>2</sup>State Budget Institution of Health Care «Infectious clinical hospital № 2» of the Moscow Department of Health, 105275, Moscow, ul. Sokolinoy Gory 8, bld.15, Russia

*Typhoid fever is staying actual problem in Russia and in other countries of the world, as the growth of *S. Typhi* antibiotic resistance and changes of the clinical picture of the disease makes difficult the modern diagnosis and administration of adequate antibiotic therapy. On the example of clinical histories of patients' diseases who were hospitalized in the 2<sup>nd</sup> Moscow Infection Clinical Hospital we demonstrate the peculiarities of typhoid fever clinical picture.*

Key words: typhoid fever; antibiotic resistance; antibacterial therapy.

**For citation:** Darvina O.V., Umbetova K.T., Konnova Yu.A., Maloletneva N.V., Volchkova E.V. Peculiarities of typhoid fever clinical course at the present time. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2019; 24(2): 92-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-92-96>.

**For correspondence:** Olga V. Darvina, Ph.D., assistant of infection diseases department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [oldarmir@mail.ru](mailto:oldarmir@mail.ru)

#### Information about authors:

Darvina O.V., <https://orcid.org/0000-0001-8496-3987>

Umbetova K.T., <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>

Konnova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0003-3091-2433>

Maloletneva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>

Volchkova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 10.07.2019

Accepted 15.07.2019

Брюшной тиф в России остается значимой проблемой, несмотря на снижение заболеваемости,

так как имеются неблагоприятные по заболеваемости брюшным тифом территории, в частности Дагестан и Чеченская республика [1], и растет число мигрантов из стран с высокой заболеваемостью кишечными инфекциями [2].

В настоящее время в различных частях Азии широко распространены полирезистентные штам-

Для корреспонденции: Дарвина Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), E-mail: [oldarmir@mail.ru](mailto:oldarmir@mail.ru)

мы, на долю которых приходится до 80% из всех выделяемых штаммов данного возбудителя [1]. В связи с высоким ростом международного туризма увеличивается число лиц, посещающих страны с высокой заболеваемостью брюшным тифом, что может способствовать повсеместному распространению полирезистентных штаммов [3, 4], в том числе и в развитых странах [1, 5]. На фоне антибиотикорезистентности возбудителя и из-за изменения клинической картины заболевания в настоящее время возникают трудности диагностики и адекватной терапии больных брюшным тифом, поскольку продолжают появляться штаммы устойчивые к различным группам антибактериальных препаратов (АБТ) [4].

АБТ часто назначают эмпирически, основываясь на клиническом опыте, до постановки окончательного диагноза при проведении дифференциально-диагностического поиска в рамках диагноза лихорадки неясной этиологии (ЛНЭ) [4].

Эпоха эффективной антибактериальной терапии брюшного тифа началась с 1948 г. [1, 6]. Несмотря на успешное лечение брюшного тифа хлорамфениколом во время вспышки в Малайзии в 1948 г. резистентные к хлорамфениколу штаммы появились уже в течении первых двух лет после начала его применения [1]. На рубеже 1980-х-1990-х гг. увеличилось число сообщений о появлении полирезистентных штаммов (MDR), устойчивых к хлорамфениколу, триметоприм/сульфаметоксазолу, ампициллину [1] – препаратам первой линии, рекомендованных ВОЗ для лечения брюшного тифа [4]. Появление в 1990-х гг. полирезистентных штаммов к антибактериальным препаратам первой линии, привело к назначению препаратов группы фторхинолонов, затем цефалоспоринов, а в последующем азитромицина [7]. В последнее время при лечении брюшного тифа назначают комбинированную терапию из двух антибактериальных препаратов [1].

В работах 1980-х годов была показана эффективность терапии фторхинолонами и цефалоспоринами в отношении штаммов *S. Typhi* с множественной лекарственной устойчивостью, что позволило им стать препаратами выбора, причем из-за большей доступности более широко использовались фторхинолоны [8]. Однако, уже в 90-х годах стала регистрироваться резистентность и к фторхинолонам [3]. Начиная с середины 1990-х г. появились штаммы устойчивые к налидиксовой кислоте и со сниженной чувствительностью к фторхинолонам [8]. Сохраняется эффективность терапии цефалоспоринами третьего поколения и азитромицином, но и к ним описаны случаи резистентности [4]. Надо отметить, что резистентность к цефалоспоринам развивается более медленно [3, 4]. По данным литера-

туры, в качестве альтернативных препаратов могут быть использованы карбапенемы и тигециклин, но клинически обоснованных данных, подтверждающих их эффективность, недостаточно [5].

Повсеместное появление штаммов с устойчивостью к антибиотикам первой линии было связано с хорошо описанной группой плазмид *incHI1* [3], также были описаны и другие плазмиды (*IncN*, *rHCM1*, *IncA*, *IncY* и др.) встречающиеся более редко [1, 3, 4]. Следующим шагом может быть перенос генов устойчивости в геномный аппарат представителей семейства энтеробактерий. Устойчивость *S. Typhi* к фторхинолонам развивается благодаря хромосомным мутациям, иногда плазмидопосредованной резистентностью [3, 4, 9].

Широкое распространение в мире полирезистентных штаммов *S. Typhi* создает трудности подбора АБТ, что в последующем, возможно, приведет к ситуации, когда будет исчерпан весь спектр известных антибактериальных препаратов [1].

Стоит отметить, что в последнее время в странах Азии отмечается повышение восприимчивости к препаратам первой линии, так как в последнее время эти препараты не использовались в связи с развитием полирезистентности к ним, но глобальное распространение и расширение полирезистентности свидетельствует, что, скорее всего, данная тенденция кратковременна [3, 8].

Появление и последующее повсеместное распространение резистентных штаммов к широко применяемым антибактериальным препаратам препятствует элиминации возбудителя, пролонгирует течение заболевания, утяжеляет клиническую картину и может привести к развитию редких осложнений [1, 7, 10].

Для достижения эффективности терапии необходимо учитывать региональную (местную) чувствительность штаммов *S. Typhi* к антибактериальным препаратам [3] и знать особенности клинического течения брюшного тифа в современных условиях, что является важной задачей для практического здравоохранения, поскольку поздняя постановка диагноза часто способствует назначению ненадлежащей АБТ, что в свою очередь может привести к развитию множественной лекарственной устойчивости [7, 10].

Современное течение брюшного тифа на фоне полирезистентности, наличие атипичных форм, клинические особенности заболевания, включающие его в группу заболеваний, обследуемых в рамках диагноза ЛНЭ, сложности в диагностике и назначении АБТ свидетельствуют об актуальности данной проблемы.

Представляем описание двух клинических случаев больных брюшным тифом, находившейся на стационарном лечении во 2-й инфекционной клинической больнице г. Москвы.

## Клинический пример № 1.

Пациентка Д., 33 г., госпитализирована в стационар с подозрением на кишечную инфекцию с жалобами на появившимися более месяца назад лихорадку до 40,0 °С, кашицеобразный стул до 3-4 раз в сут, слабость, снижение аппетита. Проживает в общежитии в Подмосковье, где на момент госпитализации были подтверждены случаи брюшного тифа. Из эпидемиологического анамнеза – употребляла техническую воду по месту проживания, у мужа пациентки так же был подтвержден диагноз брюшного тифа.

При осмотре в приёмном покое (предположительно 33 сут болезни): состояние тяжелое, в сознании. Температура тела 39,9 °С. Кожные покровы бледные, в области эпигастрия и левого подреберья выявлены две розеола. Язык отечен с отпечатками зубов по краям, обложен желтым налетом, сухой. АД 95/65 мм рт. ст. ЧСС – 114 в мин. ЧДД – 18 в мин. Живот вздут, преимущественно в правой подвздошной области, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Гепатоспленомегалия. Стул 1 раз в сут зловонный, темно-зеленого цвета, без патологических примесей.

Учитывая длительность заболевания, данные эпиданамнеза, длительную лихорадку, выраженный интоксикационный синдром, единичные розеола, при поступлении был поставлен предварительный диагноз тифо-паратифозное заболевание и назначена АБТ – цiproфлоксацин 400 мг в/в 2 раза в сут, метронидазол 500 мг в/в 3 раза сут, цефотаксим 2,0г в/в 2 раза сут. В об. ан. крови: лейкоциты  $8,5 \times 10^9/\text{л}$ , п/я 9%, с/я 74%, лимфоциты 14%, моноциты 3%, СОЭ 18 мм/ч.

При обследовании на тифо-паратифозные заболевания на 4 день госпитализации выделена *S. Typhi* гр. D в гемокультуре.

На проводимой терапии отмечалось улучшение состояния, регрессия лихорадки, но на 10-е сут проводимой АБТ терапии температура тела вновь повысилась до 38,5 °С, отмечено появление новых розеол. Проведен вираж АБТ на хлорамфеникол 500 мг 4 раза в сут *per os* и меропенем 1,0 г в/в 3 раза в сут. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, однако отмечались периодические подъёмы температуры тела до субфебрильных значений и на 19-е сут проводимой терапии (хлорамфеникол, меропенем), на 31-е сут госпитализации появились новые розеола, в об. ан. крови: лейкоциты  $4,9 \times 10^9/\text{л}$ , п/я 1%, с/я 78%, лимфоциты 19%, моноциты 2%, СОЭ 36 мм/ч в связи с чем была проведена смена АБТ на левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки *per os* и доксициклин 100 мг 2 раза в сутки *per os*. На 2-е сут, после очередной смены антибиотикотиков, отмечалась положительная динамика, регрессия розеолезной сыпи, стойкая нормотермия. Пациентка

была выписана из стационара после курса АБТ до 12 сут нормальной температуры, получения 3 отрицательных бактериологических анализов кала и мочи на тифо-паратифозные заболевания.

Данный клинический пример демонстрирует атипично-затяжное течение брюшного тифа с рецидивами, позднее появление с длительным сохранением до месяца специфических клинических признаков, в частности розеолезной сыпи, и антибиотикорезистентность к стандартной АБТ, что потребовало неординарного подхода к подбору этиотропной терапии.

## Клинический пример № 2.

Пациент Б., 24 года, был госпитализирован с направительным диагнозом: ОРВИ. Острый бронхит на 5-е сут болезни.

Заболел остро с повышением температуры тела до 37,6 °С, на следующий день температура поднялась до 38 °С, выросла слабость. Самостоятельно принимал бромгексин, парацетамол. На 2-е сут болезни – температура тела 39 °С, появились сухой редкий кашель, боли в нижних отделах грудной клетки слева. В этот же день был консультирован врачом поликлиники, диагностирован диагноз ОРВИ. На 4-е сут болезни температура тела поднялась до 40 °С, беспокоили головная боль, тошнота, рвота до 2-х раз в сут, принесшая облегчение. Больной был госпитализирован с диагнозом ОРВИ осложнившееся бронхопневмонией (?). При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное. Температура тела 38,5 °С. Кожа обычной окраски, высыпаний нет. Гиперемия задней стенки глотки, миндалины увеличены до 2 степени, чистые. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы, подвижные, безболезненные, диаметром до 0,5 см. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Кашель сухой, редкий. Тоны сердца нормальной звучности, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС 98 в мин, АД 110/80 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, обычной формы, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено, стул 1 раз в сут, кашицеобразный.

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено: является работником службы паспортного контроля в аэропорту Домодедово, работает с бумагами мигрантов, в сентябре употреблял немые сухофрукты, присланные родственниками из Таджикистана.

В общем анализе крови лейкоциты  $6,1 \times 10^9/\text{л}$ , п/я -16%, с/я -41%, лимфоциты 29%, моноциты – 14%, СОЭ 10 мм/ч, тромбоцитопения до  $102 \times 10^9/\text{л}$ ; в биохимическом анализе крови повышение креатинина до 129 мкмоль/л, АСТ до 54 Ед/л, на УЗИ спленомегалия, по данным рентгенографии легких усиление легочного рисунка.

Больному был назначен цефтриаксон по 2.0 – 2

раза в сут в/в, кларитромицин по 500 мг – 2 раза в сут в/в.

На 8-е сут болезни и 4-е сут госпитализации диагноз оставался неясен. Учитывая длительность лихорадки (8 сут), выраженность интоксикационного синдрома, наличие катаральных явлений, данные лабораторного и инструментального обследования проведено обследование пациента согласно стандартам обследования в рамках диагноза лихорадка неясного генеза, подозрение на септический процесс.

При проведении обследования на микоплазмоз, хламидиоз, легионеллез, малярию, клещевой энцефалит, токсоплазмоз, бруцеллез, боррелиоз, анаплазмоз, эрлихиоз, герпес-вирусную инфекцию (EBV, CMV, HHV6), кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниозы, холеру), ВИЧ-инфекцию, острые вирусные гепатиты, ОРВИ (*Influenzavirus*, *Parainfluenzaevirus*, *Adenovirus*, *Respiratorysyncytialvirus*, *ParvovirusB19*), дифтерию получены отрицательные результаты.

На КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

На 9-е сут болезни и 5-е сут госпитализации, температура тела 39,3 °С, были отмечены гепатоспленомегалия, в общем анализе крови лейкопения ( $2.4 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфопения ( $0,53 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $97 \times 10^9/\text{л}$ ).

На 12-е сут болезни и 8-е сут госпитализации при осмотре больного – относительная брадикардия, обнаружена единичная розеола на передней брюшной стенке, феномен подсыпания (появление 2-й розеолы на следующий день), получены результаты гемокультуры (взятом на 7-е сут болезни, 3 сут госпитализации) – выделена *Salmonella typhi* группы D. После получения результатов гемокультуры диагностирован брюшной тиф.

После плановой консультации кардиолога для исключения кардиальной патологии проведено ЭХО-КГ, где на 14-е сут болезни, 10-е сут госпитализации выявлено умеренное расхождение листков перикарда до 4 мм. Митральная регургитация 1-2 ст. Убедительных данных о наличии дополнительных наложений не выявлено. Диагностировано у больного с брюшным тифом осложнение - экссудативный перикардит. НКІ.

На 14-е сут болезни, 10-е сут госпитализации на фоне проводимой АБТ (7 сут терапии) у пациента сохранялась фебрильная лихорадка, выраженный интоксикационный синдром и после получения результатов посева на чувствительность к антибиотикам схема антимикробной терапии изменена: отменён кларитромицин и назначен левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сут.

Антибактериальная терапия проводилась до 12 сут нормальной температуры.

На фоне проводимой терапии наступило клиническое выздоровление и после получения трех отрицательных бактериологических анализов кала и мочи на тифо-паратифозные заболевания пациент был выписан.

Данный клинический пример демонстрирует затяжное атипичное течение брюшного тифа, редкий вариант, забытый в настоящее время, получивший название в литературе пневмотифа и развитие нетипичного для брюшного тифа осложнения экссудативного перикардита.

Приведенные клинические примеры демонстрируют возвращение забытых, эпидемиологически значимых инфекций и заставляют обратить на это внимание врачей общей практики в условиях нарастающих миграционных потоков в мегаполисе, каким является Москва.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Коваленко А.Н. Брюшной тиф: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005; 7(1): 47-67
2. <https://www.who.int/countries/rus/ru/>
3. Wain J., Hendriksen R.S., Mikoleit M.L., Keddy K.H., Ochiai R.L. Typhoid fever. *Lancet*. 2015 Mar 21; 385(9973): 1136-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62708-7. Epub 2014 Oct 21.
4. Britto C.D., Wong V.K., Dougan G., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance in *Salmonella enteric serovar Typhi*, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Oct 11; 12(10):e0006779. doi: 10.1371/journal.pntd.0006779. eCollection 2018 Oct.
5. Karkey A.I., Thwaite G.E., Baker S. The evolution of antimicrobial resistance in *Salmonella Typhi*. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Jan; 34(1): 25-30. doi: 10.1097/MOG.0000000000000406.
6. Aziz S., Malik L. Emergence of Multi-Resistant Enteric Infection In A Paediatric Unit Of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2018 Dec; 68(12): 1848-50.
7. Britto C.D., John J., Verghese V.P., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance of typhoidal *Salmonella* in India. *Indian J Med Res*. 2019 Feb; 149(2): 151-63. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_830\_18.
8. Butler T.I. Treatment of typhoid fever in the 21<sup>st</sup> century: promises and shortcomings. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul; 17(7): 959-63. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03552.x.
9. Бойченко М.Н., Зверев В.В., Волчкова Е.В. Взаимодействие сальмонелл с организмом хозяина. *Микробиология, эпидемиология и иммунобиология*. 2017; 4: 91-100.
10. Araya Gebreyesuswasihun, Letemichael N. W., Senay A.G., Abadi L.W. Diagnosis and Treatment of Typhoid Fever and Associated Prevailing Drug Resistance in Northern Ethiopia. *International Journal of Infectious Diseases*. June 2015; 35: 96-102.

#### REFERENCES

1. Lobzin Yu.V., Volzhanin V.M., Kovalenko A.N. Currents State of Enteric Fever. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya (Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy)*. 2005; 7(1): 47-67. (in Russian)
2. <https://www.who.int/countries/rus/ru/>

3. Wain J., Hendriksen R.S., Mikoleit M.L., Keddy K.H., Ochiai R.L. Typhoid fever. *Lancet*. 2015 Mar; 21; 385(9973): 1136-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62708-7. Epub 2014; Oct 21.
4. Britto C.D., Wong V.K., Dougan G., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance in Salmonella enteric serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Oct 11; 12(10): e0006779. doi: 10.1371/journal.pntd.0006779. eCollection 2018 Oct.
5. Karkey A.I., Thwaite G.E., Baker S. The evolution of antimicrobial resistance in Salmonella Typhi. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Jan; 34(1): 25-30. doi: 10.1097/MOG.0000000000000406.
6. Aziz S., Malik L. Emergence of Multi-Resistant Enteric Infection In A Paediatric Unit Of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2018 Dec; 68(12): 1848-50.
7. Britto C.D., John J., Verghese V.P., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance of typhoidal Salmonella in India. *Indian J Med Res*. 2019 Feb; 149(2): 151-63. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_830\_18.
8. Butler T.I. Treatment of typhoid fever in the 21<sup>st</sup> century: promises and shortcomings. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul; 17(7): 959-63. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03552.x.
9. Boichenko M.N., Zverev V.V., Volchkova E.V. Interaction of Salmonella with host organism. *Mikrobiologiya, epidemiologiya i*

*immunobiologiya. (Microbiology, Epidemiology and Immunobiology)*. 2017; 4: 91-100.

10. Araya Gebreyesuswasihun, Letemichael N. W., Senay A. G., Abadi L. W. Diagnosis and Treatment of Typhoid Fever and Associated Prevailing Drug Resistance in Northern Ethiopia. *International Journal of Infectious Diseases*. June 2015; 35: 96-102.

Поступила 10.07.2019

Принята в печать 15.07.2019

#### Сведения об авторах:

**Умбетова Карина Туракбаевна**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Коннова Юлия Александровна**, канд. мед. наук, зав. 7 инфекционным отд-нием, ГБУЗ г. Москвы ИКБ № 2 ДЗМ, 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д.15; **Малолетнева Наталья Викторовна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).