

Издательство
"Медицина"

Эпидемиология и инфекционные болезни

EPIDEMIOLOGY
AND INFECTIOUS
DISEASES

Двухмесячный научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

3 • 2012

МАЙ–ИЮНЬ

Главный редактор В. И. ПОКРОВСКИЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В. Г. АКИМКИН (зам. главного редактора),
Е. Н. БЕЛЯЕВ, Б. П. БОГОМОЛОВ,
Н. И. БРИКО (зам. главного редактора)
А. В. ГОРЕЛОВ (ответственный секретарь),
В. И. ЛУЧШЕВ, В. В. МАЛЕЕВ, Н. В. МЕДУНИЦИН,
Г. Г. ОНИЩЕНКО, А. Е. ПЛАТОНОВ, А. Г. ПОДУНОВА,
В. В. ПОКРОВСКИЙ, В. П. СЕРГИЕВ, В. Ф. УЧАЙКИН,
Ю. М. ФЕДОРОВ, М. Г. ШАНДАЛА, И. Л. ШАХАНИНА,
В. В. ШКАРИН, Н. Д. ЮЩУК



МОСКВА

**ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»**

Почтовый адрес

119435, Москва,
Новоосаповская ул., д. 5,
строение 14

**"MEDITSINA"
Publishing House**

E-mail: meditsina@mtunet.ru

WWW страница: www.medlit.ru

ЛР № 010215 от 29.04.97

**Журнал индексируется
в Ulrich's International
Periodicals Directory**

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс 8-499-264-00-90

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в
рекламных материалах, несут
рекламодатели.

**Адрес редакции:
107140, Москва, ул.
Верхняя Красносельская,
д. 17а, стр. 1б**

Зав. редакцией Н. Р. СОБОЛЬ

Тел. 8-499-264-43-33

Факс: 8-499-264-00-90

Редактор *И. Ю. Крепких*

Художественный редактор
Р. Р. Катеева

Технический редактор *Т. В. Нечаева*

Корректор *В. С. Смирнова*

Переводчик *Л. Д. Шакина*

Сдано в набор 31.05.2012.

Подписано в печать 09.07.2012.

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 8,00.

Усл. печ. л. 7,84.

Уч.-изд. л. 8,50.

Заказ 316.

Индекс 72161 для индивидуальных
подписчиков
Индекс 72162 для предприятий
и организаций

Подписной тираж номера 863 экз.

ISSN 1560-9529. Эпидемиол.
и инфекц. бол. 2012. № 3. 1-64

Отпечатано в типографии ООО
«Подольская Периодика»,
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АЛИЕВ Н. Н.

(Баку)

БЕСЕДНОВА Н. Н.

(Владивосток)

БОТСВАДЗЕ Э. Ш.

(Тбилиси)

ГУКАСЯН Г. Б.

(Ереван)

ДРОЗДОВ С. Г.

(Москва)

ЖЕБРУН А. Б.

(Санкт-Петербург)

ЗАЙЦЕВА И. А.

(Саратов)

ИВАНОВА В. В.

(Санкт-Петербург)

ЛОБЗИН Ю. В.

(Санкт-Петербург)

ЛОМОВ Ю. В.

(Ростов-на-Дону)

ЛЬВОВ Д. К.

(Москва)

МАЛОВ И. В.

(Иркутск)

МУСАБАЕВ Э. И.

(Ташкент)

НАГОЕВ Б. С.

(Нальчик)

ПРИСКАРЬ В. И.

(Кишинев)

РАФИЕВ Х. К.

(Душанбе)

ФИЛАТОВ Н. Н.

(Москва)

ЯСТРЕБОВ В. К.

(Омск)

Журнал "Эпидемиология и инфекционные болезни" включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, для публикации статей, содержащих материалы докторских диссертаций.

ISSN 1560-9529



9 771560 952009

© ОАО «Издательство "Медицина"», 2012

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Комарова С. В., Карандашова И. В., Неверов А. Д., Михайловская Г. В., Долгин В. А., Лебедева Е. Б., Пашкина К. В., Коршунова Г. С.** Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора 4
- Яковлев А. А., Баранов Н. И.** Теоретические аспекты эпидемиологической оценки пандемии гриппа А (H1N1) в 2009–2010 гг. 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Слонова Р. А., Кушнарёва Т. В., Максема И. Г., Компанец Г. Г., Иунихина О. В.** Сопряженность эпидемического процесса хантавирусной инфекции с активностью эпизоотического процесса в популяциях мышей рода *APODEMUS* 18
- Акимкин В. Г., Паршин М. Ж., Земляков С. В.** Динамика и структура выявления ВИЧ-инфицированных на этапе призыва граждан на военную службу и в период прохождения военной службы в Вооруженных Силах Российской Федерации 23
- Чуланов В. П., Пименов Н. Н., Карандашова И. В., Комарова С. В.** Современные особенности эпидемического процесса гепатита А в России и странах Европы, определяющие стратегии его профилактики 28
- Грачева Н. М., Малышев Н. А., Аваков А. А., Партин О. С., Соловьёва А. И., Шакарян Н. Р.** Клинико-эпидемиологические особенности норовирусной инфекции у беременных 34
- Ешмолов С. Н., Ситников И. Г., Мельникова И. М.** Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях (по данным Ярославской области) 38
- Руженцова Т. А., Горелов А. В.** Значение острых респираторных вирусных инфекций в развитии хронической патологии сердца у детей. 42

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Хасанова Г. Р., Мустафин И. Г., Анохин В. А.** К вопросу о патогенезе ВИЧ-инфекции: роль активации иммунной системы в прогрессировании заболевания 47
- Ковтун Т. А., Тутельян А. В., Шабалина С. В.** Особенности течения пневмоний у детей и принципы терапии 52
- Григорович М. С.** Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях. 56

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Змушко Е. И., Чурносков Е. В., Шувалова Е. Е.** Системная оценка риска распространения инфекционных заболеваний (на моделях туберкулезной и ВИЧ-инфекции) 60

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Кнопов М. Ш., Тарануха В. К.** Видный ученый и организатор санитарно-эпидемиологического дела (к 100-летию со дня смерти профессора В. К. Высоковича) 62

PROBLEM-SOLVING ARTICLES

- Pimenov N. N., Chulanov V. P., Komarova S. V., Karandashova I. V., Neverov A. D., Mikhailovskaya G. V., Dolgin V. A., Lebedeva E. B., Pashkina K. V., Korshunova G. S.** Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance
- Yakovlev A. A., Baranov N. I.** Theoretical aspects of epidemiological evaluation of pandemic influenza A (H1N1) in 2009-2010

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Sloнова R. A., Kushnareva T. V., Maksema I. G., Kompanets G. G., Iunikhina O. V.** Contingency of the epidemic process of Hantavirus infection with activity of epizootic process in populations of mice of the genus *Apodemus*
- Akimkin V. G., Parshin M. Zh., Zemlyakov S. V.** The dynamics and structure of the detection of HIV infection at the stage of recruitment of citizens for military service and during their military service in the Armed Forces of the Russian Federation
- Chulanov V. P., Pimenov N. N., Karandashova I. V., Komarova S. V.** Recent changes of Hepatitis A epidemiology in Russia and Europe as the rationales for prevention strategies
- Gracheva N. M., Malyshev N. A., Avakov A. A., Partin O. S., Solovyeva A. I., Shakaryan N. R.** The clinical and epidemiological features of norovirus infection in pregnant women
- Eshmolov S. N., Sitnikov I. G., Melnikova I. M.** Clinical and laboratory features of enteroviral meningitis in children under modern conditions (according to the data of Yaroslavl region)
- Ruzhentsova T. A., Gorelov A. V.** The value of acute respiratory viral infections in the development of chronic heart failure disease in children

REVIEWS AND LECTURES

- Khasanova G. R., Mustafin I. G., Anokhin V. A.** On the question of the pathogenesis of HIV-infection: the role of immune activation in progression of disease
- Kovtun T. A., Tutelyan A. V., Shabalina S. V.,** The course of pneumonia in children and principles of therapy.
- Grigorovich M. S.** The functional status of gastrointestinal tract and features of outcomes in acute intestinal infections

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Zmushko E. I., Churnosov E. V., Shuvalova E. E.** Systematic evaluation of risk assessment for spread of infectious diseases (on models of tuberculosis and HIV infection)

HISTORY OF MEDICINE

- Knopov M. Sh., Taranukha V. K.** A prominent scientist and organizer of the sanitary-epidemiological business (on the 100th anniversary of the death of Professor V. K. Vysokovich)

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.36-002-022-036.22:614.4(470+571)

Н. Н. Пименов¹, В. П. Чуланов¹, С. В. Комарова¹, И. В. Карандашова¹, А. Д. Неверов¹, Г. В. Михайловская¹,
В. А. Долгин¹, Е. Б. Лебедева¹, К. В. Папкина¹, Г. С. Коршунова²

ГЕПАТИТ С В РОССИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ И НАДЗОРА

¹ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; ²ФБУЗ Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19а

В статье представлен анализ показателей регистрируемой заболеваемости острыми и хроническими формами гепатита С в РФ. Подробно описаны современные особенности распределения заболеваемости острым и хроническим гепатитом С по федеральным округам и отдельным территориям, а также в разных возрастных группах населения страны. Дана характеристика вероятных путей передачи вируса и распространенности генотипов в России. Проанализированы актуальные проблемы лабораторной диагностики гепатита С и эпидемиологического надзора за этой инфекцией. Обоснована необходимость скорейшего введения исследования на РНК вируса в качестве обязательного для подтверждения диагноза острого и хронического гепатита С, а также внедрения на всей территории РФ регистра больных хроническими вирусными гепатитами.

Ключевые слова: гепатит С, эпидемиология, заболеваемость, генотип, диагностика, надзор

N. N. Pimenov¹, V. P. Chulanov¹, S. V. Komarova¹, I. V. Karandashova¹, A. D. Neverov¹, G. V. Mikhailovskaya¹, V. A. Dolgin¹, E. B. Lebedeva¹,
K. V. Pashkina¹, G. S. Korshunova²

HEPATITIS C IN RUSSIA: CURRENT EPIDEMIOLOGY AND APPROACHES TO IMPROVING DIAGNOSIS AND SURVEILLANCE

¹Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123; ²Federal Center for Hygiene and Epidemiology of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 19A, Varshavskoe Avenue, Moscow 117005

The article presents the results of analysis of reported incidence of acute and chronic hepatitis C in Russian Federation. Detailed description of current epidemiological characteristics of acute and chronic hepatitis C in various Federal regions and in different age groups is provided. The authors discuss the most probable transmission routes of HCV and its genotype distribution in Russia. Critical problems of laboratory diagnosis and hepatitis C surveillance are reviewed. There is an urgent need for introduction of HCV RNA as a routine confirmatory test for acute and chronic hepatitis C as well as introduction of Viral Hepatitis Registry for HCV patients throughout the entire territory of the Russian Federation.

Ключевые слова: hepatitis C, epidemiology, incidence, genotype, diagnosis, surveillance

Гепатит С (ГС) представляет собой одну из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем. По мнению экспертов ВОЗ, ежегодно в мире инфицируются вирусом ГС (ВГС) 3–4 млн человек. Общее количество хронически инфицированных ВГС оценивается в 130–170 млн человек, и ежегодно более 350 000 человек умирают от болезней, связанных с этой инфекцией [11]. Высокая распространенность ГС в значительной мере определяется преимущественно бессимптомным или субклиническим течением острой формы заболевания, в связи с чем он остается нераспознанным и приблизительно в 80% случаев переходит в хроническую форму [4]. Неблагоприятными исходами хронического ГС (ХГС) являются развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [5]. Из 500 000 новых случаев ГЦК, регистрируемых ежегодно в мире, 22% (более

100 000) связано с ХГС [11]. У 10–20% больных ХГС в течение 20–30 лет развивается цирроз печени, а у 1–5% диагностируется ГЦК [5–7].

ВГС характеризуется высокой генетической вариабельностью. В настоящее время выделяют 6 генотипов и более 90 субтипов ВГС, которые имеют определенные особенности распространенности в мире [10]. Генотип вируса во многом определяет эффективность стандартной противовирусной терапии (пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином), при которой частота устойчивого вирусологического ответа варьируется в пределах 50–90% [9]. Высокая изменчивость ВГС является также препятствием к созданию эффективной вакцины против данной инфекции [12].

В Российской Федерации ГС также является значимой проблемой для здравоохранения и наносит ощутимый экономический ущерб [3]. Начиная с 2001 г. в стране ежегодно регистрируется более 40 тыс. случаев впервые выявленного ХГС, что является следствием эпидемиологического неблагопо-

Для корреспонденции: Пименов Николай Николаевич, аспирант ЦНИИЭ, e-mail: n.pimenov@mail.ru

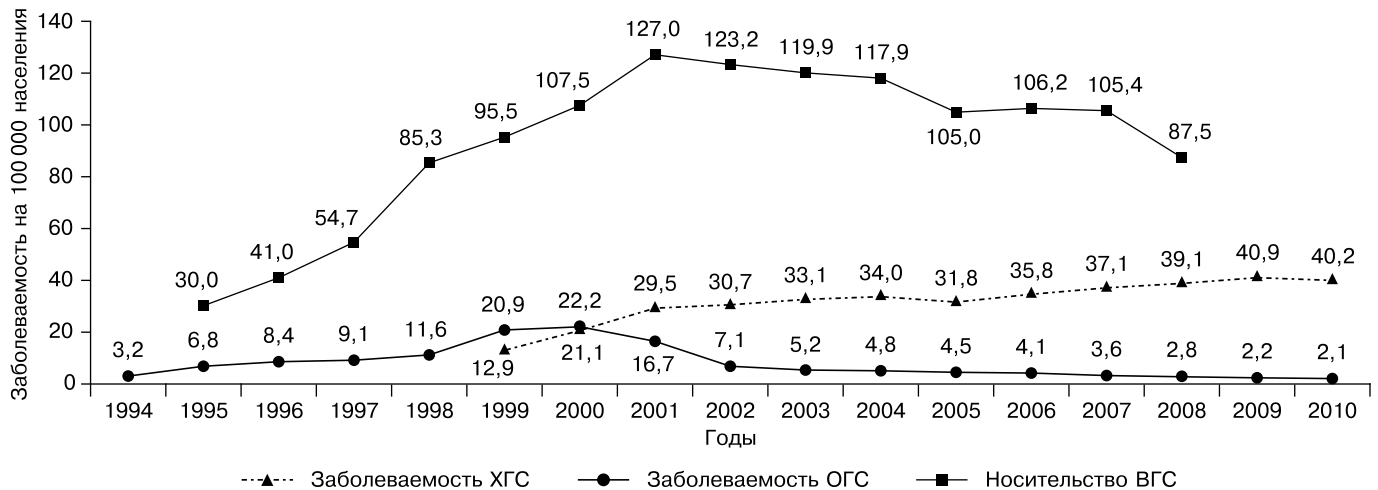


Рис. 1. Динамика регистрации острых и хронических форм ГС и "носительства ВГС" в России в 1994–2010 гг.

лучия по вирусным гепатитам в предыдущие годы. В 2010 г. ГС составил 18,5% в структуре острых вирусных гепатитов и 73,7% в структуре хронических вирусных гепатитов (ХВГ) [2].

За период, прошедший с начала регистрации учитываемых форм ГС, произошли принципиальные изменения уровней заболеваемости и их динамики (рис. 1). В настоящее время в РФ регистрируются две клинические формы ГС: "острый гепатит С" (с 1994 г.) и "впервые установленный хронический вирусный гепатит С" (с 1999 г.). Кроме того с 1995 по 2008 г. включительно осуществлялась регистрация "носительства вируса гепатита С" и по сути представляла собой регистрацию лиц, у которых выявлялись антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) без клинико-лабораторных признаков гепатита, а зачастую и без проведения дополнительного обследования.

С 1995 г. наблюдалось ежегодное возрастание показателей заболеваемости острым ГС, которые достигли максимального значения в 2000 г. (22,2 на 100 000 населения). С 2001 г. началось выраженное снижение заболеваемости с сокращением показателя к 2010 г. до 2,1 на 100 000 населения (в 10,6 раза). Особенно заметно данный процесс происходил в 2001–2003 гг., когда показатель заболеваемости острым ГС снизился более чем в 3 раза.

Противоположная тенденция наблюдалась для

впервые выявленных случаев ХГС. Заболеваемость ХГС увеличилась с 12,9 на 100 000 населения в 1999 г. до 40,2 в 2010 г., превысив показатель заболеваемости острым ГС почти в 20 раз. Следует отметить, что к показателям заболеваемости острыми и хроническими формами ГС в первые годы ее регистрации следует относиться с определенной долей осторожности, так как они наряду с реальными изменениями заболеваемости также отражают эволюцию представлений о ГС и совершенствование диагностических подходов.

Показатели "носительства ВГС" с 1996 по 2001 г. имели отчетливую тенденцию к росту и с 2000 г. стали выражаться трехзначными числами. С 2001 г. тенденция сменилась на противоположную, и к 2008 г. показатель снизился до 87,5 на 100 000 населения, однако его уровень в 31,3 раза превышал показатель заболеваемости острыми формами ГС и в 2,2 раза – хроническими формами ГС.

Для ГС, так же как и для других вирусных гепатитов, характерен значительный разброс показателей заболеваемости по федеральным округам и отдельным субъектам Федерации. В 2010 г. самый высокий показатель заболеваемости острым ГС был зафиксирован в Уральском федеральном округе (3,7 на 100 000 населения), а самый низкий – в Северо-Кавказском (1,3 на 100 000 населения). В этом фе-

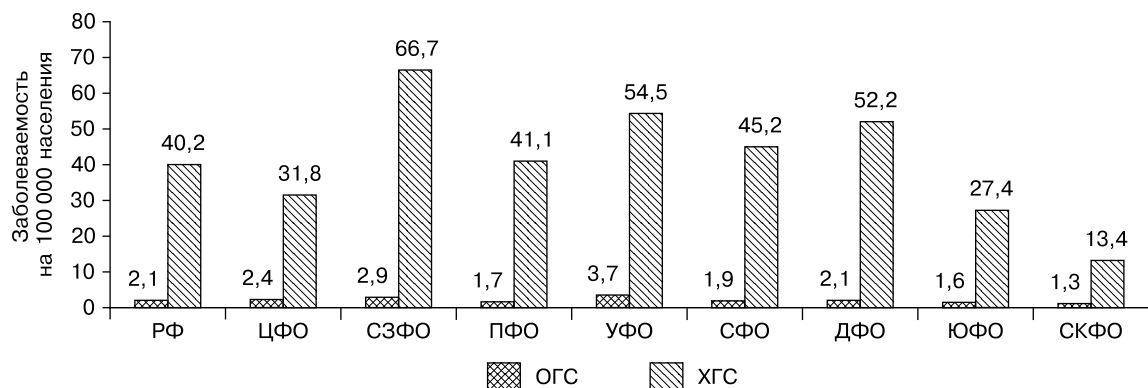


Рис. 2. Заболеваемость острыми и хроническими формами ГС в федеральных округах России в 2010 г.

деральном округе также зарегистрировано самое низкое значение показателя заболеваемости ХГС в 2010 г. (13,4 на 100 000 населения), а наиболее высокое – в Северо-Западном округе (66,7 на 100 000 населения) (рис. 2). Важно учитывать, что различия в показателях заболеваемости между отдельными территориями могут быть отчасти следствием разных диагностических возможностей, доступности медицинской помощи, экономических и культурных особенностей.

Резко выражены различия заболеваемости острым ГС в пределах федеральных округов, что наглядно видно на примере Сибирского федерального округа, где в 2010 г. показатель заболеваемости в Республике Бурятия составил 0,31 на 100 000 населения, а в соседней Иркутской области – 4,23 на 100 000 населения (в 13,6 раза больше).

Различия между показателями заболеваемости ХГС на отдельных территориях в пределах федеральных округов в 2010 г. также оказались достаточно выраженными. Наибольшая вариабельность имела место в Центральном федеральном округе, где разница между максимальным и минимальным значениями показателей заболеваемости в субъектах, входящих в его состав, превысила 9 раз (10,76 на 100 000 населения в Курской области и 102,0 в Липецкой области).

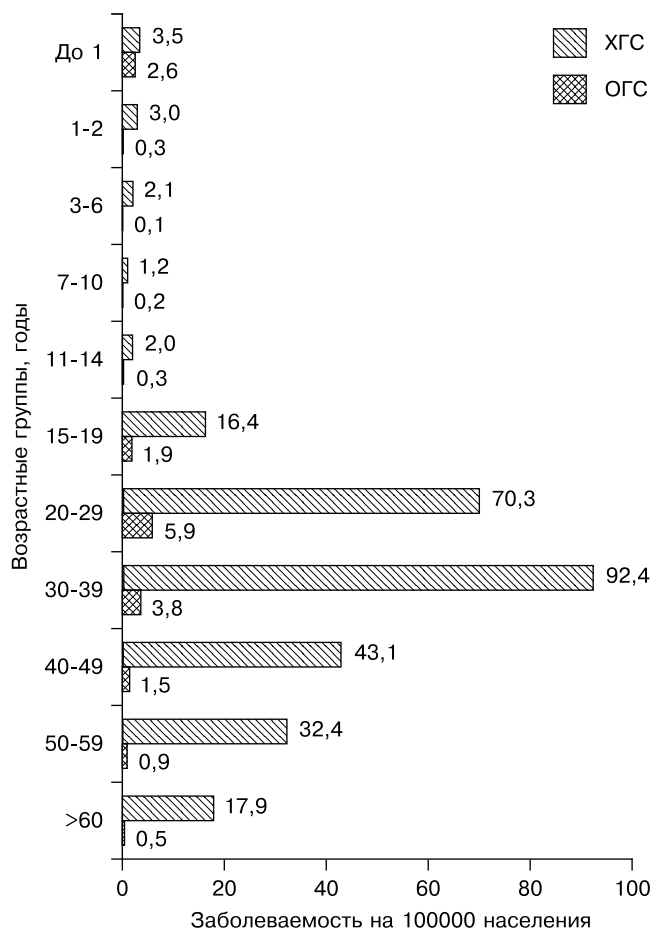


Рис. 3. Заболеваемость острыми и хроническими формами ГС в различных возрастных группах населения РФ в 2010 г. (по данным управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ).

Существенные различия в уровнях заболеваемости острыми и хроническими формами ГС наблюдаются между разными возрастными группами населения страны (рис. 3). По данным управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ, в 2010 г. наибольшие показатели заболеваемости острым ГС зарегистрированы в возрастной группе 20–29 лет (5,9 на 100 000 населения). Второе ранговое место занимает возрастная группа 30–39 лет (3,8 на 100 000 населения). Среди детей до 1 года показатель составил 2,6 на 100 000 населения и занял третье ранговое место, превысив в 6,2 раза показатели заболеваемости в группе детей до 14 лет (0,42 на 100 000 населения). Следующими по уровню заболеваемости стали группы 15–19 и 40–49 лет (1,9 и 1,5 на 100 000 населения соответственно) и другие, где показатели заболеваемости составили менее 0,5 на 100 000 населения.

Показатели заболеваемости ХГС среди всех указанных возрастных групп населения превышают аналогичные показатели для острых форм ГС. Максимальные показатели зафиксированы в группе 30–39 лет (92,4), а группа 20–29 лет находится на втором месте (70,3 на 100 000 населения). В целом число заболевших ХГС в возрасте от 20 до 39 лет составляет 61% всех случаев заболеваний ХГС в 2010 г.

По результатам эпидемиологического расследования случаев острого ГС, проведенного сотрудниками органов и учреждений Роспотребнадзора в субъектах РФ в 2010 г., было установлено, что в структуре вероятных путей передачи ВГС 35,3% занимают естественные пути, включающие половой, контактно-бытовой пути, а также случаи заражения новорожденных от инфицированных ВГС матерей. Вторым по частоте инфицирования в 2010 г. был парентеральный путь заражения при употреблении инъекционных наркотических средств (21,2%). В 2,7% случаев заболевания острым ГС были связаны с проведением медицинских манипуляций, а также вследствие профессионального заражения персонала организаций, осуществляющих медицинскую деятельность. В 40,6% случаев возможный путь передачи и вероятный источник инфекции установлены не были.

Необходимо отметить, что в течение последних четырех лет структура вероятных путей передачи ВГС в целом изменилась незначительно [1]. Наиболее заметным является снижение в 2,5 раза доли инфицированных в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность. Однако по сравнению с более ранним периодом (1997–2003) в структуре путей передачи ВГС произошли существенные изменения. Главным образом это проявилось в снижении доли лиц, инфицированных при инъекционном употреблении наркотических средств и при внутрибольничном заражении, а также в увеличении доли лиц, заражение которых произошло посредством полового и контактно-бытового путей передачи.

Наблюдаются определенные различия в структуре путей передачи вируса между федеральными округами. Наибольшее число заразившихся при инъекционном введении наркотических средств в 2010 г.

выявлено в Сибирском (32,8%) и Уральском (25,4%) федеральных округах, а при половом и контактно-бытовом путях передачи – в Северо-Западном округе (47,9%). Частота внутрибольничного инфицирования ВГС в 2010 г. варьировалась от 1,2% в Сибирском округе до 4,1% в Центральном округе.

Молекулярно-генетическая характеристика циркулирующих штаммов вирусов является важным компонентом эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, позволяющим эффективно проводить расследование случаев групповой заболеваемости, устанавливать эпидемиологическую связь случаев между собой и с источником инфекции, выявлять завозные случаи заболеваний, а также получать углубленную эпидемиологическую характеристику территорий на основе генетических особенностей вирусной популяции.

В Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в результате проведения многолетнего исследования по изучению генетического разнообразия возбудителя ГС на территории России была выявлена циркуляция четырех субтипов вируса – 1a, 1b, 2 и 3a. Из 1928 исследованных изолятов ВГС, выявленных в период с 2005 по 2010 г. в 25 регионах страны, 52,8% относились к субтипу 1b, 36,3% – к субтипу 3a, 8,1% – к генотипу 2 и 2,1% – к субтипу 1a. Четвертый генотип выявлен только в двух образцах сыворотки крови. Сочетанная инфекция, вызванная различными субтипами ВГС встречалась в 0,6% случаев (см. таблицу).

Субтип 1b ВГС является доминирующим во всех федеральных округах. В ряде субъектов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов преобладает субтип 3a, составляя в структуре генотипов 51%. В целом по Южному федеральному округу субтипы ВГС 1b и 3a выявлялись приблизительно с одинаковой частотой – 45 и 41,7% соответственно.

Распределение субтипов ВГС отличалось в зависимости от возраста больных. Так, наибольшая доля субтипа 3a наблюдалась в возрастной группе 15–35 лет, что может быть связано с употреблением инъекционных наркотиков, поскольку известно, что 3a-субтип вируса широко распространен среди лиц,

употребляющих наркотики внутривенно. Также доля генотипа 3a была выше среди мужчин.

При анализе регистрируемых уровней заболеваемости ХГС и “носительства ВГС” в РФ необходимо учитывать объективно существующие проблемы, связанные с используемыми методами лабораторной диагностики ГС. По данным управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ в 2010 г. диагноз острого ГС был подтвержден наличием anti-HCV и РНК ВГС в 27,6% случаев, а диагноз ХГС – в 25,2% случаев. В остальных случаях диагностика острых и хронических форм ГС осуществлялась на основании выявления anti-HCV с учетом дополнительного клинико-лабораторного обследования и эпидемиологического анамнеза, но без выявления РНК ВГС. Очевидно, что в предыдущие годы обнаружение РНК ВГС для подтверждения диагноза проводилось еще реже.

Выявление антител к ВГС не всегда свидетельствует о наличии заболевания, поскольку не менее чем у 20% лиц, заболевших острым ГС, происходит самопроизвольное выздоровление с полной элиминацией вируса. При этом антитела к ВГС у выздоровевших сохраняются на протяжении многих лет. Отсюда можно сделать вывод, что ежегодно регистрировавшиеся с 1995 по 2008 г. показатели “носительства ВГС” превышали истинные уровни заболеваемости ХГС в обследуемых группах населения более чем на 20%. При этом также необходимо учитывать наличие определенной доли ложноположительных результатов исследования на антитела к ВГС и частичное дублирование случаев “носительства ВГС” в системе государственного статистического наблюдения за счет многократного обращения одних и тех же “носителей” anti-HCV в разные лечебно-профилактические учреждения.

Оценить, насколько отличаются регистрируемые уровни заболеваемости ХГС от истинного уровня, еще труднее. С одной стороны, имеет место гипердиагностика заболевания, поскольку диагноз ХГС в большинстве случаев устанавливается на основании обнаружения anti-HCV с учетом клинико-лабораторного обследования и эпидемиологического анамнеза без последующего подтверждения диагноза наличием РНК ВГС.

Частота встречаемости субтипов ВГС на территориях федеральных округов РФ

Федеральный округ	Количество субъектов	Количество изолятов	Субтип ВГС					
			1a	1b	2	3a	4	Mixt
Дальневосточный	5	159	1 (0,6)	113 (71,1)	13 (8,2)	31 (19,5)	–	1 (0,6)
Сибирский	3	120	–	69 (57,5)	11 (9,1)	38 (31,7)	–	2 (1,7)
Уральский	2	106	–	52 (49)	3 (3)	51 (48)	–	–
Приволжский	3	11	–	9 (82)	–	2 (18)	–	–
Южный	3	60	–	27 (45)	8 (13,3)	25 (41,7)	–	–
Северо-Кавказский	3	98	–	39 (39,8)	6 (6,1)	50 (51)	–	3 (3,1)
Центральный	3	1356	39 (2,9)	696 (51,3)	116 (8,6)	497 (36,7)	2 (0,1)	6 (0,4)
Северо-Западный	3	18	–	13 (72)	–	5 (28)	–	–
Всего ...	25	1928	40 (2,1)	1018 (52,8)	157 (8,1)	699 (36,3)	2 (0,1)	12 (0,6)

Примечание. В скобках – проценты.

Это особенно наглядно видно при анализе заболеваемости ГС среди детей до 1 года. Аномально высокие показатели заболеваемости всеми формами ГС в этой возрастной группе регистрируются в РФ на протяжении многих лет, хотя известно, что риск вертикальной передачи ВГС достаточно низок (1–5%). Для установления причин данного явления нами проанализировано большинство случаев острого ГС и “носительства ВГС”, зарегистрированных в РФ у детей до 1 года в 2007 г., с точки зрения обоснованности постановки соответствующих диагнозов.

В 2007 г. среди детей данной возрастной группы было зарегистрировано 50 случаев острого ГС в 21 субъекте РФ и 4702 случая “носительства ВГС” в 59 субъектах РФ. В ходе исследования были проанализированы обоснованность постановки диагнозов острого ГС у 49 детей, а также “носительства ВГС” у 4629 детей, из которых 75,5 и 95,8% детей соответственно рождены от инфицированных ВГС матерей. По результатам проведенного анализа установлено, что в большинстве случаев диагнозы острого ГС и “носительства ВГС” у детей до 1 года устанавливались необоснованно. В частности, диагноз острого ГС был установлен 18 (36,7%) детям на основании только однократного или двукратного выявления антител к ВГС без определения РНК ВГС методом ПЦР. В 19 случаях диагноз был поставлен в день родов и первые дни или месяцы после рождения. Лабораторно подтвержденным можно признать диагноз только у 44% (22 ребенка) от общего числа детей с острым ГС, так как они были дополнительно обследованы на наличие РНК ВГС.

Также выявлены факты необоснованного установления диагноза «носительства ВГС», поскольку у 62,6% (2901 ребенок) диагноз был поставлен на основании однократного выявления anti-HCV, а дополнительное лабораторное обследование на наличие РНК ВГС было проведено только у 504 (10,9%) детей.

Таким образом, можно констатировать, что в течение длительного времени на территории РФ имеет место гипердиагностика острого и хронического ГС у детей до 1 года, что обусловлено неправильной трактовкой положительных результатов обследования новорожденных детей на anti-HCV без последующего подтверждения диагноза обнаружением РНК ВГС. У таких детей антитела к ВГС являются материнскими, так как они свободно проходят через гематоплацентарный барьер и могут циркулировать в крови ребенка более года.

С другой стороны, можно однозначно утверждать, что начиная с 2009 г. в стране происходит существенный недоучет случаев заболевания ХГС. Изъятие с 2009 г. строки “Носительство ВГС” из форм федерального статистического наблюдения должно было привести к тому, что новые случаи выявления anti-HCV после проведения необходимого клинико-лабораторного обследования должны были регистрироваться как случаи ХГС. В результате этого показатель заболеваемости ХГС должен был увеличиться в 2009 г. по меньшей мере на 50% и превы-

сить 60 на 100 000 населения. Однако по сравнению с 2008 г. он увеличился лишь на 4,4% (с 39,1 до 40,9 на 100 000 соответственно), а в 2010 г. даже снизился до 40,2 на 100 000 населения.

Существующие проблемы регистрации и учета хронических форм ГС могут быть в значительной степени решены, если выявление прямого маркера инфицирования ВГС (РНК ВГС) станет таким же доступным и обязательным способом лабораторного подтверждения диагноза ГС, как и определение антител к вирусу.

Решение этой непростой задачи требует комплексного подхода. В первую очередь необходимо усовершенствовать действующую нормативно-правовую базу в области лабораторной диагностики вирусных гепатитов, и в частности регламентировать выявление РНК ВГС в качестве диагностического маркера данного заболевания. Также необходимо с участием всех заинтересованных специалистов разработать нормативно-методический документ, в котором были бы четко прописаны алгоритмы и критерии диагностики острых и хронических ВГ. Другим направлением работы является совершенствование материально-технической базы лабораторной службы российского здравоохранения, обеспечение доступности методов молекулярной диагностики в ежедневной врачебной практике, а также обучение специалистов лабораторной службы новым методам исследований.

С каждым годом возрастает актуальность другой чрезвычайно важной проблемы в системе эпидемиологического надзора за ГС в РФ, касающейся учета общего количества больных ХГС. В настоящее время истинная распространенность ХГС в России остается неизвестной. Согласно различным экспертным оценкам, в настоящее время в России насчитывается от 2 до 5 млн больных ХГС. За весь период официальной регистрации в РФ было выявлено более 500 000 случаев ХГС и более 1 800 000 случаев “носительства ВГС”.

Причины этого заключаются в отсутствии федеральных статистических форм по учету общего числа больных ХГС, а также низкое качество диспансерного наблюдения за больными ХВГ в целом. По данным управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ, в конце 2010 г. в стране на диспансерном наблюдении состояло более 1,85 млн больных ХВГ и носителей ВГВ. Из них только 30% наблюдались с прохождением клинико-лабораторного обследования в 2010 г.

Осуществление полноценного персонифицированного учета больных ХГС и эффективное наблюдение за ними в настоящее время невозможно без использования регистра больных ХВГ. Во многих субъектах РФ уже успешно используются региональные регистры (Тюменская, Мурманская, Тульская области, Республика Якутия и ряд других), однако это не позволяет получить должный объем информации в масштабе всей страны. В настоящее время необходимо внедрение единого федерального регистра, разработанного на основе современных компьютерных

технологий и позволяющего получить необходимые данные по распространенности ХВГ в режиме реального времени как по стране в целом, так и по отдельным территориям.

Внедрение и постоянное использование регистра необходимо как для специалистов лечебных организаций, осуществляющих наблюдение за больными ХВГ, так и для сотрудников территориальных органов Роспотребнадзора и органов управления здравоохранением в субъектах РФ, которые смогут получать достоверную информацию о распространенности вирусных гепатитов на конкретных территориях. Единый регистр позволит поднять качество оказания специализированной медицинской помощи всем больным ХВГ на новый уровень, иметь объективную информацию о масштабах проблемы, а также необходимые данные для органов исполнительной власти при планировании бюджетов.

С помощью регистра можно решить и другую важную проблему, которая связана с регистрацией и учетом смертности от исходов ГС. Существующая официальная регистрация случаев смерти от острых и хронических форм ГС в России осуществляется в рамках формы федерального статистического наблюдения № 2 (годовая) «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и, по всей видимости, неадекватно отражает реальную ситуацию. Согласно указанной форме, с 1997 по 2010 г. в РФ от ГС (преимущественно от хронических форм) умерли 1003 человека, причем 72,4% всех случаев приходится на 4 региона: Санкт-Петербург (35,1%), Москву (25,3%), Оренбургскую область (8,6%) и Приморский край (3,4%). В остальных 79 субъектах РФ зарегистрировано 274 (27,6%) случаев смерти от ГС.

Проведение качественного диспансерного наблюдения за больными ХГС требует создания во всех субъектах РФ специализированных учреждений (гепатологических центров), которые уже успешно функционируют в Москве, Тюменской области и ряде других регионов РФ. В данных центрах должно проводиться комплексное всестороннее обследование больных ХВГ, постановка обоснованного диагноза, назначение необходимого лечения и контроль его эффективности. Для полноценной работы таких учреждений также необходимо использование регистра больных ХВГ, постоянная работа с которым в перспективе должна стать неотъемлемой частью наблюдения за данной категорией больных.

В настоящее время в мире в клиническую практику входят новые все более эффективные противовирусные препараты для лечения ХГС. Доступность такого лечения для пациентов в РФ во многом будет зависеть от готовности и слаженности работы системы оказания медицинской помощи больным ХВГ, а потому совершенствование лабораторной диагностики ГС и системы эпидемиологического надзора за данной инфекцией сегодня приобретает особую актуальность.

Таким образом, анализ данных статистического наблюдения показывает, что в РФ на фоне снижения заболеваемости острыми формами ГС про-

должает нарастать заболеваемость ХГС, при этом наблюдается значительный разброс показателей по федеральным округам и отдельным субъектам Федерации. Основными группами риска по острому ГС являются лица в возрасте от 20–29 лет, а наиболее высокие показатели заболеваемости ХГС отмечаются в возрастной группе 30–39 лет. На большинстве территорий РФ доминирует субтип 1b ВГС; вторым по распространенности является субтип 3a, который в отдельных субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов превалирует над субтипом 1b. Регистрируемые в РФ показатели заболеваемости ХГС не отражают истинных уровней заболеваемости, поскольку диагностика ГС в настоящее время основана на выявлении антител к вирусу, что подчеркивает необходимость внедрения прямых методов диагностики заболевания (РНК ВГС). Распространенность ХГС в РФ по-прежнему остается неизвестной. Решение существующих проблем регистрации и учета ХГС возможно только с внедрением федерального регистра больных ХВГ.

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам территориальных органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в субъектах РФ предоставивших информацию по мониторингу вирусных гепатитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации 2009: Справочник / Под ред. Г. Г. Онищенко, А. Б. Жебруна. – СПб., 2009.
2. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. – М., 2011.
3. Шаханина Л. И., Осипова Л. А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2005. – № 4. – С. 19–21.
4. Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C virus // Science. – 1999. – Vol. 285. – P. 26–30.
5. Di Bisceglie A. M., Order S. E., Klein J. L. et al. The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States // Am. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 86. – P. 335–338.
6. Fattovich G., Giustina G., Degos F. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – P. 463–472.
7. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C // Int. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44, N 1. – P. 20–29.
8. Hoofnagle H. J. Course and outcome of hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 21–29.
9. Manns M. P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy [7], side effects, and complications // Int. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 55, N 9. – P. 1350–1359.
10. Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, N 4. – P. 962–973.
11. WHO Fact sheet N 164: Hepatitis C. June 2011. Web March 14 2012. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>.
12. Yu C. I., Chiang B. L. A new insight into hepatitis C vaccine development // J. Biomed. Biotechnol. – 2010. – N 548280. Published online 2010 June 13. doi: 10.1155/2010/548280.

Поступила 23.03.12

Сведения об авторах:

Чуланов Владимир Петрович, канд. мед. наук, зав. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и

эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ, e-mail: vladimir.chulanov@pcr.ru; **Карандашова Инга Вадимовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ, e-mail: inga.karandashova@pcr.ru; **Комарова Светлана Васильевна**, науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ, e-mail: komarova@pcr.ru; **Неверов Алексей Дмитриевич**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ, e-mail: hepatitis@pcr.ru; **Михайловская Галина Валентиновна**, науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молеку-

лярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ; **Долгин Вадим Александрович**, мл. науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ; **Лебедева Елена Борисовна**, науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ; **Пашкина Ксения Витальевна**, мл. науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ; **Коршунова Галина Степановна**, врач-эпидемиолог отдела обеспечения эпидемиологического надзора ФБУЗ Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, e-mail: zavepid@fcgsen.ru.

© А. А. ЯКОВЛЕВ, Н. И. БАРАНОВ, 2012

УДК 616.921.5-036.22

А. А. Яковлев, Н. И. Баранов

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПАНДЕМИИ ГРИППА А(Н1N1) В 2009–2010 ГГ.

ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2; ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, 690091, Владивосток, ул. Стрельникова, 3

В работе, на основе данных литературы о распространении нового пандемического варианта гриппа А(Н1N1)pdm09 в сопоставлении с материалами о ранее возникших пандемиях и большинстве эпидемий XX века, а также результатами собственных наблюдений за заболеваемостью и циркуляцией вирусов гриппа с 1982 г. по настоящее время в Приморском крае, дана эпидемиологическая оценка различным гипотезам о факторах и механизмах развития эпидемического процесса этой инфекции. Обосновывается необходимость экологического подхода к рассмотрению проблемы гриппа.

Ключевые слова: грипп, пандемия, А(Н1N1)pdm09, эпидемический процесс, теории эпидемиологии

A. A. Yakovlev¹, N. I. Baranov²

THEORETICAL ASPECTS OF EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF PANDEMIC INFLUENZA A (H1N1) IN 2009-2010

¹Federal State Budget-Financed Institution of higher professional education Vladivostok State Medical University, 2, Ostryakova Prospekt, Vladivostok, 690600

²Federal State Institution of Health, "Center of Hygiene and Epidemiology in the Primorsky territory", of Ministry of Healthcare and Social Development, The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 3, Strelnikova str., Vladivostok 690091

In work, on the basis of the data of the literature on distribution of the new variant of flu A (H1N1) in comparison with materials about previously arising pandemics and the majority of epidemics in the 20th century, and also results of own supervision over disease rate and circulation of flu viruses since 1982 till the present time in the Primorsky Territory, an epidemiological estimation of the various hypotheses about factors and mechanisms of development of epidemic process of this infection has been given. Necessity of the ecological approach to consideration of a problem with flu has been proved.

Key words: flu, a pandemic, A (H1N1) pdm09, epidemic process, theories for epidemiology

В 2009–2010 гг. в мире сложилась уникальная эпидемиологическая ситуация по гриппу, обусловленная тем, что населению планеты одновременно угрожали циркулирующие штаммы так называемого сезонного гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, впервые выявленного в 2009 г. вируса А/Калифорния/07/2009(Н1N1), и при этом оставалась реальной угрозой распространения птичьего гриппа А(Н5N1) и А(Н7N7), осложнившего эпидемическую обстановку на нашей планете в конце прошлого века. Следует заметить, что до

1977 г., года последней в XX веке пандемии гриппа, населению угрожал только какой-нибудь один серотип вируса гриппа А. Однако после него ситуация по неизвестным причинам кардинально изменилась и в человеческой популяции стали одновременно циркулировать как разные серотипы вируса гриппа А(Н1N1 и Н3N2), так и грипп В. Вновь формирующиеся дрейфовые варианты вирусов перестали вытеснять ранее циркулирующие [10, 19]. При этом стал существенно изменяться и механизм развития эпидемий гриппа: из преимущественно экзогенного, т. е. обусловленного заносом вновь сформированных штаммов (дрейфовых или шифтовых) этой инфекции в нашу страну, произошел сдвиг в пользу преобладания эндогенного характера распространения гриппа [10, 11]. К сожалению, авторы не поясняют, что они

Для корреспонденции: **Яковлев Анатолий Александрович**, доктор мед. наук, проф. каф. эпидемиологии и военной эпидемиологии ВГМУ Минздравсоцразвития России, e-mail: yakovlev-epid@yandex.ru

имеют в виду под эндогенным механизмом. Как мы полагаем, такое развитие эпидемий возможно только вследствие длительной персистенции вируса гриппа (которая признается не всеми исследователями) и последующей ее трансформации в манифестную форму под влиянием факторов, влияющих на иммунный статус человека [9, 35]. На такую возможность развития эпидемий гриппа указывал еще К. Эндрюс [34] – один из первооткрывателей вируса гриппа А. По мнению В. Д. Белякова и соавт. [2], в механизме формирования персистенции вируса гриппа А можно выделить следующие фазы: 1) переход к персистенции; 2) стабилизацию персистенции; 3) реактивацию возбудителя и 4) прогрессирующее совершенствование способности к продуктивной инфекции (выход из персистенции). Окончательный выход происходит при активации пассажа вируса на неиммунном коллективе. Такое развитие событий предполагает возможность независимого формирования очагов гриппа А с новой антигенной разновидностью [3]. При этом существенно изменились и другие основные характеристики эпидемий гриппа: они стали начинаться в городах, не типичных для ранее возникших эпидемий; снизилась частота напряженных эпидемий гриппа с нарастанием активности прочих респираторных вирусов; эпидемии распространялись в мире и нашей стране значительно медленнее и стали носить фрагментарный характер; постепенно увеличивалось число городов, не вовлекаемых в эпидемию; снизилась активность эпидемического процесса (ЭП) в городах-мегаполисах; сложилась регрессирующая тенденция смертности и летальности; в основном поражался детский контингент; чаще стал подключаться к эпидемическим событиям вирус гриппа В [10, 11, 19, 26, 27]. На этом основании Ю. Г. Иванников и соавт. [10] пришли к заключению о возможности постепенного прекращения эпидемий гриппа, вызванных вирусом А и все большей активизации на этом фоне вируса В. Кроме того, казалось бы, подтверждалась гипотеза об ограниченности возможных вариантов вируса гриппа А, способных вызывать пандемию, ибо сложившееся до 1977 г. строгое чередование циклов, связанных с новыми или существенно обновленными серотипами вирусов гриппа А, было нарушено повторной интродукцией в популяцию старого варианта – А(Н1N1). Тем не менее последнее десятилетие предпандемического периода проходило на фоне оживленных дискуссий как о перспективах появления нового пандемического вируса гриппа А, так и о возможных механизмах формирования его шифтового варианта [1, 5, 32]. В частности, появление в конце XX века заболеваний человека, вызванных вирусом птичьего гриппа А(Н5N1), способствовало активизации мнений о вероятности проникновения этого вируса в человеческую популяцию в результате генной мутации или возникновения реассортантов вирусов гриппа человека и птиц [1, 7]. При этом не исключалось, что реассортация возможна в организме свиньи [32]. В то же время другие авторы считали более вероятным возвращение в популяцию ранее циркули-

ровавшего штамма гриппа А(Н2N2) или же резкое повышение вирулентности (в результате мутации) ныне циркулирующих штаммов вируса гриппа человека А(Н1N1) или А(Н3N2) [1, 5, 32]. А. Б. Белов и П. И. Огарков [1] по этому поводу писали: “... Вероятно, окончательную точку в споре поставит сама пандемия, если она вообще когда-нибудь будет”. Поэтому появление в марте 2009 г. в Мексике нового антигенного варианта вируса гриппа А/Калифорния/07/2009(Н1N1), вызвавшего в XX веке первую пандемию, как мы полагали, позволит нам на основе имеющихся в литературе данных о его распространении [6, 13, 16, 17–20, 23, 33] в сопоставлении с материалами о ранее возникавших пандемиях и большинстве эпидемий XX века [9, 10, 22, 25, 28, 29], а также с результатами собственных наблюдений за заболеваемостью и циркуляцией вирусов гриппа с 1982 г. по настоящее время в Приморском крае дать более объективную эпидемиологическую оценку различным прогнозам, гипотезам о факторах и механизмах развития ЭП этой инфекции.

Проведенный анализ, во-первых, показал, что подтвердился прогноз ВОЗ о возможности появления нового пандемического вируса гриппа в любое время и в любой точке планеты [7]. Второй раз за период глобального мониторинга за вирусами, а также с учетом имеющихся данных о пандемии 1918–1920 гг. [5, 29] пандемия гриппа началась на Американском континенте, тогда как предпочтение в этом плане отдавалось региону Юго-Восточной Азии [30, 32]. Вместе с тем пока, видимо, нельзя считать окончательно установленным, в каком географическом регионе и у какого биологического вида произошла окончательная генетическая рекомбинация [20]. Во-вторых, подтвердилась и возобладала зооантропонозная теория происхождения пандемических вариантов, ибо новый вирус оказался тройным реассортантом вирусов гриппа свиньи, птиц и человека [6]. Важно отметить, что тройные реассортанты вирусов гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1) в разных точках планеты начали выделять еще в 1990-х годах, но пандемического распространения они не получили [6]. В связи с этим уместно привести мнение К. Эндрюс, что новые штаммы вируса гриппа появляются довольно часто, но они не обязательно ведут к пандемии [34]. Не менее крупный специалист по гриппу Э. Килбурн [12] также считает, что антигенная новизна сама по себе недостаточна для широкого распространения вируса гриппа. В этом плане, конечно, прежде всего необходимо принимать во внимание возможность эффективной реализации механизма передачи в конкретных условиях места и времени или невысокую инфекционность штаммов [6, 32]. Вместе с тем в русле воззрений академиков В. М. Жданова [8] и Ф. ф. Сопрунова [31] рискнем предположить, что формирование в отдельном коллективе или регионе в целом специфического биоценоза ограничивает проникновение на его территорию новых потребителей биоэнергоресурсов из-за необходимости “экономного” расходования микроорганизмами по-

тенциала популяции хозяев. И только когда создаются определенные условия, способствующие формированию у заносимых штаммов экологического преимущества, это приводит к распространению эпидемически значимых вариантов возбудителя. Важно подчеркнуть, что вирус А(Н1N1/Калифорния) некоторое время циркулировал среди свиней в Мексике и на юге США, не вызывая ни заболеваний у этих животных, ни инфекции у людей. Однако в марте 2009 г. на свиноферме недалеко от г. Мехико возникла эпизоотия гриппа свиней и ранее авирулентный вирус по непонятным причинам превратился в вирулентный [6]. При этом проводимые исследования пока не выявили каких-либо мутационных изменений, которые могли бы обусловить способность свиного вируса гриппа А(Н1N1/Калифорния) инфицировать людей и передаваться контактными лицам [38].

Начавшись в Мексике, эпидемия проникла на территорию США и Канады, а затем вирус распространился в другие страны и через 3 мес уже был выявлен в 137 государствах. По сравнению с прошлыми пандемиями его распространение значительно ускорилось, что объясняется современными тенденциями глобализации ЭП [4, 32]. При этом в Южном полушарии, а в последующем и в Северном новый вирус гриппа вытеснил (за некоторым исключением) из циркуляции сезонные штаммы вирусов гриппа [17, 19]. Анализ заболеваемости пандемическим гриппом в мире в 2009 г. свидетельствовал о наличии двух волн его распространения: первая – до середины августа с пиком в июле и вторая – с октября и последующей регистрацией заболевших в январе 2010 г. и далее, вплоть до летних месяцев [18, 19]. Группой риска заболевания стали люди молодого и среднего возраста. Более тяжелые и летальные случаи заболевания также отмечались у взрослых моложе 50 лет, при этом летальные случаи среди лиц пожилого возраста регистрировались сравнительно редко, тогда как при сезонном гриппе, напротив, около 90% тяжелых и летальных исходов отмечается среди лиц в возрасте 65 лет и старше [6, 19, 20]. Важно подчеркнуть, что подобное развитие событий было характерно в пандемию “испанки” 1918–1919 гг. и в пандемии 1957–1958, 1967–1968 и 1977 гг. [10, 40]. В связи с этим следует заметить, что меньший риск заболевания людей старше 60 лет в пандемиях прошлого века объясняли тем, что они могли встречаться с этим или близким по антигенной специфичности вирусом гриппа, который, возможно, циркулировал 60 и более лет назад [6, 10]. Предполагают, что и в эту пандемию пожилые люди вовлекались реже потому, что они могли контактировать с близким по антигенной структуре вирусом А(Н1N1) до 1957 г. [6]. Однако этот серотип вируса гриппа практически в неизменном варианте вновь появился в 1977 г. [22, 39], и, следовательно, в последующем с ним встречались и более молодые граждане. Тем не менее, как и в прошлых пандемиях, молодые люди и вовлекались в эту пандемию чаще пожилых, и переносили заболевание в

более тяжелой форме. Видимо, поэтому Ю. З. Гендон [6] не исключает возможности того, что после 1977 г. мог возникнуть антигенный вариант вируса А(Н1N1), сходный по антигенной специфичности с гемагглютинином А(Н1N1/Калифорния), и лица, с ним контактировавшие, приобрели иммунитет и к новому пандемическому вирусу.

При этом эпидемическая ситуация в России развивалась следующим образом. В течение летнего периода среди населения регистрировались единичные завозные случаи гриппа. Причем занос инфекции осуществлялся через как западные, так и южные, и восточные границы нашей страны [16] в отличие от предыдущих пандемий и большинства эпидемий до 1977 г., когда вирус гриппа попадал в Россию в основном только через какой-либо строго определенный город (Москва, Ленинград, Одесса, Хабаровск) [10]. Надо полагать, эта особенность обусловлена изменившимися условиями жизни россиян. Вообще для большинства прошлых эпидемий и пандемий гриппа характерно было довольно типичное распространение. Как правило, они начинались в регионе Юго-Восточной Азии, а затем через Дальний Восток или Европейскую часть СССР, Западную Европу и Северную Америку распространялись по планете [10]. Интересно, что ни эпидемии, ни пандемии гриппа ранее никогда с Владивостока не начинались, несмотря на то что он граничит с Китаем и имеет оживленные морские транспортные связи со странами региона Юго-Восточной Азии. Открытие города в начале 90-х способствовало активизации транспортных связей и прежде всего авиасообщений с различными странами, и соответственно риск завоза этой инфекции существенно возрос. Первые случаи выделения нового пандемического вируса во Владивостоке были зарегистрированы уже в июле, когда от заразившегося в США гражданина были инфицированы его дочь и жена [14, 15]. Важно подчеркнуть, что занос пандемического вируса гриппа не вызвал эпидемии в городе, как, впрочем, это происходило и в других регионах России [18, 19]. Следует заметить, что в нашей стране в летние месяцы ни пандемии, ни эпидемии гриппа, видимо, никогда не развивались, хотя, в принципе, летний период для стран Северного полушария не является ингибирующим фактором развития эпидемий. В литературе имеется упоминание о том, что в 1918 г. вирус “испанки” был завезен из Британии интервентами в Мурманск в июне, откуда быстро распространился по Европейской части нашей страны [29]. Однако следует помнить, какое это было время в России. Шла гражданская война, и вряд ли в этот период проводилось надлежащее слежение за этой инфекцией. В пандемию 1957 г. серотип вируса гриппа А(Н2N2) был занесен на территорию СССР в июне [22], но его циркуляция ограничилась небольшими вспышками в летних детских учреждениях (пионерские лагеря, летние дачи). Кстати, этот вариант вируса впервые появился в Китае летом 1956 г., однако тоже не получил широкого развития в стране, хотя весной 1957 г. он стремительно распространился не только в Китае, но и в

Понедельная динамика выделения вирусов гриппа от жителей Владивостока в 2009 г.

Неделя года	Всего обследовано	Количество выделенных штаммов			
		A(H1N1)	A(H3N2)	A(H1N1)v	B
4-я	33	8			
5-я	28	14			
6-я	30	13			
7-я	57	17	1		
8-я	45	23			
9-я	81	22			
10-я	63	16			
11-я	81	15	1		
12-я	112	34	4		
13-я	74	19			
14-я	70	3			
15-я	79	10	1		10
16-я	42	3	1		3
17-я	20	1			
18-я	17	1			
19-я	24	1			
20-я	19	1			
21-я	9				1
25-я	14				1
28-я	11			4	
33-я	35		1		
36-я	22		1		
40-я	85				1
42-я	62			1	
43-я	92			9	
44-я	143			18	
45-я	161			20	
46-я	172			10	
47-я	454			54	
48-я	4			2	
50-я	178			25	
51-я	190			33	
52-я	75			3	
53-я	60			13	
Итого...	2642	201	10	188	16

тропических странах [28]. Такая особенность, надо полагать, отнюдь не связана, как считают некоторые авторы, с влиянием климатических факторов на ЭП гриппа [24]. В этом плане следует заметить, что в Европе максимум заболеваемости гриппом А(H1N1/Калифорния) был зарегистрирован в июле [19], да и эксплозивный ее подъем в России пришелся на октябрь – период, когда во многих регионах страны еще сохраняются довольно высокие температуры. К тому же в тропиках вирус циркулирует круглогодично [25].

Несмотря на усиленное медицинское наблюдение, в сентябре в Приморском крае, как и в целом по России, заболевания не регистрировались и вирус не выделяли вплоть до конца сентября – начала октября. В свое время К. Эндрюс высказал предположение, что вирусы гриппа могут передаваться от одного хозяина к другому, находясь на низком уровне активности; при этом они лишь обеспечивают себе локальную базу на слизистых, не вызывая болезни, но и не создавая общего иммунитета [34]. В этом плане важные сведения приводят специалисты из некоторых областей ДВФО. В частности, в сыворотках крови, взятых у жителей Амурской области и Хабаровского края до начала эпидемии 2009 г. в первом случае в 6%, а во втором в 4% были выявлены антитела к новому вирусу [23, 33]. Тем самым подтверждается возможность скрытой циркуляции вируса гриппа. Можно полагать, что после достижения некоего критического уровня среди населения начинают доминировать манифестные формы инфекции и это находит отражение в росте заболеваемости.

Главные события во Владивостоке, как и в целом по стране, стали разворачиваться в конце сентября и октябре, когда первоначально грипп А(H1N1) pdm09 был зарегистрирован у трех граждан, возвратившихся из Китая и бывших в одной туристической группе, а затем, после отдельных спорадических случаев, вспышки инфекции стали возникать в крупных учебных учреждениях города: ВГМУ, ВГУЭС, ДВГТУ, школах и при этом уже можно было проследить эпидемические цепочки между отдельными случаями заболеваний. Максимум заболеваемости, как и в целом по России, пришелся на октябрь–декабрь. Последние 5 случаев были зарегистрированы в начале января 2010 г., и после этого начался подъем заболеваемости гриппом, вызванным вирусом В. Необходимо подчеркнуть, что новый эпидемический сезон 2010–2011 гг. характеризовался тем, что вирус А(H1N1) pdm09 во Владивостоке начали выделять только с декабря 2010 г. Причем, в отличие от 2009 г., он циркулировал одновременно с вирусами А(H3N2) и В, т. е. перестал их вытеснять, а занял место в этиологической структуре сезонного гриппа (табл. 1–3).

Важно также отметить, что циркулировавший с 1977 г. вирус А(H1N1) перестал выделяться. Факт исчезновения этого вируса из популяции человека констатировали и лаборатории других стран [41]. Сопоставление приведенных данных со сведениями

о распространении ранее проходивших пандемий выявило интересную закономерность: пандемия 1957–1958 гг. в России тоже начиналась в октябре, а вызвавший ее серотип вируса А(H2N2) в последующем перешел в разряд сезонных эпидемий и выделялся уже в типичный для нее период [9]. Поэтому в 2009 г. можно было предполагать возможность развития эпидемии гриппа, вызванной новым пандемическим вирусом, в нетрадиционный для последних

Таблица 2

Понедельная динамика выделения вирусов гриппа от жителей Владивостока в 2010 г.

Неделя года	Всего обследовано	Количество выделенных штаммов			
		A(H1N1)	A(H3N2)	A(H1N1)v	B
3-я	71			2	2
4-я	30			4	1
6-я	33				1
7-я	35				5
8-я	36			1	
9-я	52				7
10-я	22				2
11-я	33				9
12-я	46				14
13-я	41				6
14-я	23				8
15-я	15				1
16-я	9				7
17-я	11				1
19-я	10				1
20-я	6				2
22-я	5				2
26-я	12				2
43-я	8		1		
44-я	8		3		
47-я	11				1
49-я	12		1	1	
50-я	10				2
51-я	11				1
52-я	14		4		1
53-я	17		1	2	
Итого...	581		10	5	76

десятилетий распространения этой инфекции в нашей стране временной период.

В этом плане представляет интерес эпидемиологическая ситуация, которая сложилась во Всероссийском детском центре (ВДЦ) "Океан", расположенном в пригороде Владивостока. Занос инфекции из Китая отдыхающей девочкой в июле 2009 г. также не повлек за собой эпидемической вспышки, хотя в ВДЦ, естественно, высока скученность детей в коллективе, что должно было бы способствовать активизации механизма передачи пандемического вируса. Однако этого не произошло. Как и во Владивостоке, эксплозивный подъем заболеваемости здесь пришелся на октябрь, когда практически сразу после заезда начали болеть дети из разных отрядов. В течение смены переболело 82 человека, как детей, так и взрослых (10% от численности коллектива). Вспышка закончилась в конце октября, и в новых сменах заболеваний отмечено не было.

Таблица 3

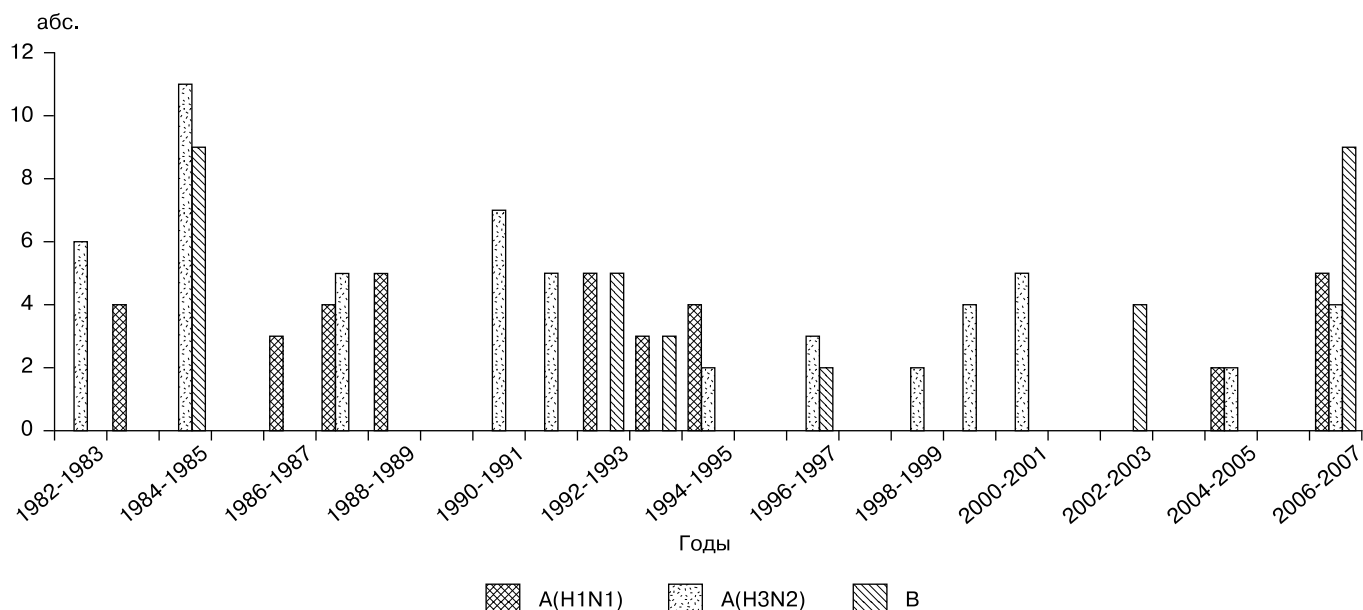
Понедельная динамика выделения вирусов гриппа от жителей Владивостока в 2011 г. (на 15.06)

Неделя года	Всего обследовано	Количество выделенных штаммов			
		A(H1N1)	A(H3N2)	A(H1N1)v	B
4-я	22		5		3
5-я	23		4		6
6-я	24		8	2	4
7-я	43		3	1	3
8-я	71		3	2	7
9-я	167		3		10
10-я	162		1	10	10
11-я	54		2	4	5
12-я	38			1	
13-я	39				6
14-я	48		2	3	4
15-я	55		1	3	6
16-я	43		1	1	5
17-я	44		1		2
18-я	26				1
19-я	14				3
21-я	11			1	
22-я	5		1		
23-я	8				1
Итого...	897		35	28	76

Следует заметить, что одной из особенностей современной эпидемиологии сезонного гриппа, как было сказано, является тот факт, что разные штаммы вируса циркулируют в эпидемический период одновременно, не вытесняя друг друга, как это было ранее до 1977 г. Однако, как показывают наши наблюдения за 1982–2009 гг., в каждый эпидемический период, как правило, в Приморском крае более значимую роль играл какой-либо один из сезонных штаммов вируса гриппа А (в основном H3N2) или грипп В (см. рисунок). Последний, видимо, способен конкурировать с любым из перечисленных вариантов вируса гриппа А.

Массовое выделение нового пандемического вируса гриппа А в Приморском крае началось с октября 2009 г. и продолжалось до конца декабря и начала 2010 г. При этом он вытеснил из популяции во время своей циркуляции все другие вирусы гриппа, что, как мы полагаем, свидетельствует о более высокой его конкурентоспособности в этот период (см. табл. 1). Важно подчеркнуть, что новый вирус циркулировал преимущественно в тех же возрастных группах, что и вирус A(H1N1), который в основном и вызвал сезонный подъем заболеваемости гриппом в начале 2009 г. (табл. 4), чем подтверждается отсутствие перекрестного иммунитета между этими вирусами [23].

Интересные в этом плане сведения были нами получены при оценке популяционного иммунитета у



Выделение вирусов гриппа от жителей Владивостока в эпидемические сезоны с 1982 по 2007 г.

населения к циркулирующим вирусам гриппа, проведенной в соответствии с приложением № 15 к приказу Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 31.03.05 № 373. В работе использовали коммерческие сухие гриппозные диагностикумы типов A(H1N1), A(H5N1), A(H3N2) и B для реакции торможения гемагглютинации, выпускаемые ООО «ТПДП» НИИ гриппа РАМН. Несмотря на то что в сезон 2007–2008 гг. ведущим эпидемическим вариантом был подтип вируса гриппа A(H3N2), в контрольной группе доноров крови именно к этому штамму в октябре 2008 г. был выявлен самый высокий процент серонегативных лиц (табл. 5).

В 2009 г. (январь–апрель) наибольшее распространение имел подтип A(H1N1) – однако и в апреле, и в октябре к нему также был выявлен наибольший процент серонегативных лиц и самые низкие

среднегеометрические титры антител. В последующем, в апреле 2010 г., к новому пандемическому вирусу гриппа также был зарегистрирован наибольший процент серонегативных доноров и наименьший среднегеометрический титр антител. Только к вирусу гриппа B во все анализируемые годы было отмечено неизменно низкое количество серонегативных лиц и высокие средние титры антител, что свидетельствует о высоком к нему уровне популяционного иммунитета. Как известно, формирование у населения иммунной прослойки оказывает решающее влияние на антигенные изменения вируса и закономерности ЭП. Однако не все особенности эпидемиологии гриппа, видимо, можно объяснить только инфекционно-иммунологическими взаимоотношениями: в частности, почему иммунологический пресс после 1977 г. перестал вытеснять из популяции циркулирующие варианты вирусов A(H1N1) и A(H3N2). К тому же в 2010 г. исчез вирус A(H1N1), при том, что A(H3N2) остался, хотя они циркулировали вместе с 1977 и, следовательно, уровень популяционного иммунитета к ним у населения существенно не должен различаться. Или почему, например, при наличии еще большого количества неиммунных людей к новому пандемическому вирусу в эпидемический сезон 2009–2010 гг. на смену ему пришел вирус гриппа B? Причем последний, несмотря на формирование к нему у населения высокого уровня популяционного иммунитета и значительно меньшую изменчивость по сравнению с вирусами гриппа A, продолжает активно циркулировать. Следует заметить, что некоторые сомнения

Таблица 4
Выделение вирусов гриппа от жителей Владивостока различных возрастных групп в 2009 г.

Возраст, годы	Всего обследовано	Количество выделенных штаммов	В том числе							
			A(H1N1)		A(H3N2)		B		A(H1N1)v	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–2	195	41	23	11,4	2	20	0		16	8,5
3–6	289	55	26	12,9	4	40	0		25	13,2
7–14	384	93	50	24,9	0		0		43	23,0
15–20	265	46	21	10,4	0		1	6,3	22	11,7
21–30	262	60	25	12,4	0		4	25	29	15,4
31–40	274	64	26	12,9	2	20	3	18,7	31	16,5
41–50	241	45	19	9,5	1	10	5	31,3	20	10,6
51–60	84	14	8	4,0	1	10	2	12,4	2	1,1
61 и старше	22	4	3	1,6	0		1	6,3	0	
Всего...	1516	415	201	100	10	100	16	100	188	100

Таблица 5

Уровень популяционного иммунитета к различным вирусам гриппа у жителей Владивостока в 2008–2010 гг.

Дата обследования	Антигенная формула диагностического штамма вируса гриппа	Количество обследованных доноров	Доля серонегативных, %	Среднегеометрические титры антител
Октябрь 2008 г.	A(H1N1)		46	17,1
	A(H3N2)*	100	70	17,1
Апрель 2009 г.	B		14	39,0
	A(H1N1)*		42	16,0
Октябрь 2009 г.	A(H3N2)	100	24	34,0
	B		2	60,0
Апрель 2010 г.	A(H1N1)*		64	10,6
	A(H3N2)	100	52	19,7
Апрель 2010 г.	B		12	49,0
	A(Hsw1N1)*		54	16,0
	A(H1N1)	100	42	22,6
	A(H3N2)		36	24,2
	B		6	91,0

Примечание. * – ведущие в этот сезон штаммы вируса гриппа А.

по поводу влияния иммунологического пресса на ЭП гриппа высказывались и ранее “...непонятно, например, почему иммунологический пресс не действует на антигены вирусов кори или полиомиелита, столь же убиквитарные, как и вирусы гриппа” [2]. В связи с этим заметим, что в разработанной нами концепции интеграционно-конкурентного развития ЭП учитываются не только инфекционно-иммунологические взаимоотношения между популяцией человека и микроорганизмов, но и возможное влияние на ЭП экологического фактора, под которым понимаются формирующиеся в биоценозе интеграционно-конкурентные связи между различными микроорганизмами [36, 37]. Поэтому объяснение причин смены циркулирующих вариантов вирусов гриппа, как мы полагаем, следует искать и в этом направлении, учитывая возможность тех или иных взаимодействий между различными серотипами и подтипами вирусов. Причем некую важную регулирующую роль в этих взаимоотношениях, возможно, играют пандемии. Так, после пандемии гриппа в конце XIX века вирус гриппа укоренился в человеческой популяции, а закономерности его эпидемиологии приняли современный характер [10]. После пандемии 1977 г. произошли кардинальные изменения в этиологической структуре гриппа и его эпидемиологической характеристике. Именно после пандемии 2009–2010 гг. вирус A(H1N1) вновь исчез из популяции. Поскольку в XX веке он открывал счет пандемиям, а затем вызывал эпидемии в 40–50-х годах прошлого века, исчезал и вновь возвращался в популяцию, то, по-видимому, только бу-

дущее покажет, расстались ли мы с этим вирусом навсегда.

Подводя итог всему вышеизложенному, можно прийти к заключению, что в теоретическом плане пандемия гриппа 2009–2010 гг. способствовала переосмыслению некоторых вопросов эпидемиологии этой инфекции. Вместе с тем, несмотря на то что возобладала зооантропонозная теория формирования пандемических вариантов гриппа, можно ли быть уверенным, что в популяцию уже никогда не вернется вирус A(H2N2)? А разве исключена возможность увеличения эпидемического потенциала вируса гриппа С? В связи с этим мы полагаем, что на основе только традиционных представлений об ЭП эти вопросы не решить. Нельзя не согласиться с мнением В. И. Покровского и соавт. [21], что «... глубокие экологические корни инфекционной патологии до сих пор не привлекают должного внимания, оставаясь слабо изученными», в частности «уход» и «приход» различных инфекционных болезней, как правило, не осмысливается с экологических позиций».

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов А. Б., Огарков П. И. Зоонозный птичий грипп. Прогнозы пандемии и реальность // Журн. микробиол. – 2008. – № 1. – С. 90–95.
2. Беляков В. Д., Голубев Д. Б., Каминский Г. Д., Тец В. В. Саморегуляция паразитарных систем. – Л., 1987.
3. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. – М., 1989. – С. 186–200.
4. Брико Н. И., Покровский В. И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2010. – № 4. – С. 4–8.
5. Гендон Ю. З. Пандемия гриппа: предположения и факты // Журн. микробиол. – 2008. – № 5. – С. 109–118.
6. Гендон Ю. З. Свиной грипп H1N1/Калифорния – страсти и факты // Журн. микробиол. – 2010. – № 3. – С. 105–114.
7. Глобальный план ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом. WHO/CDS/CSR/GIP/2005/5/.
8. Жданов В. М. Эволюция вирусов. – М., 1990.
9. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология: Учебник. – СПб., 2006. – С. 325–342.
10. Иванников Ю. Г., Исмагулов А. Т. Эпидемиология гриппа. – Алма-Ата, 1983.
11. Иванников Ю. Г. Особенности эпидемий гриппа и тенденции ее изменения // Вестн. РАМН. – 1995. – № 9. – С. 3–7.
12. Килбурн Э. Эпидемиология гриппа. – М., 1978.
13. Киселев О. И., Комиссаров А. Б., Стукова М. А. и др. Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характеристики вируса // Вопр. вирусол. – 2011. – № 1. – С. 17–21.
14. Львов Д. К., Ананьев В. Ю., Баранов Н. И. и др. Удостоверение ГКВ 2459 от 17.08.2009 о депонировании в Государственную коллекцию вирусов РФ штамма A/1Y-Vladivostok/18/2009(H1N1)swl.
15. Львов Д. К., Ананьев В. Ю., Баранов Н. И. и др. Удостоверение ГКВ 2493 от 30.10.2009 о депонировании в Государственную коллекцию вирусов РФ штамма A/1Y-Vladivostok/16/2009(H1N1)swl.
16. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Щелканов М. Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1)v в России // Вопр. вирусол. – 2010. – № 3. – С. 4–9.
17. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Лаврищева В. В. Информация Центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН об итогах эпидемического сезона 2009–2010 гг. по гриппу и ОРВИ (с 40-й недели 2009 г. по 22-ю неделю 2010 г.) в мире и России // Вопр. вирусол. – 2011. – № 1. – С. 44–49.
18. Онищенко Г. Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа A(H1N1), в Российской Феде-

- рации и в мире // Журн. микробиол. – 2010. – № 1. – С. 3–9.
19. *Онищенко Г. Г., Ежлова Е. Б., Лазикова Г. Ф.* и др. Пандемия гриппа А/Н1N1/09 в мире и Российской Федерации в 2009–2010 гг. и прогноз на 2010–2011 гг. // Журн. микробиол. – 2010. – № 6. – С. 12–17.
 20. *Остерхаус Э., Опенишоу П., Монто А.* Грипп // ESWI. – Антверпен, 2010.
 21. *Покровский В. И., Черкасский Б. Л., Солодовников Ю. П.* Эпидемический процесс в эпоху научно-технического прогресса // Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 1: Вопросы общей эпидемиологии / Под ред. В. И. Покровского. – М., 1993. – С. 25–37.
 22. *Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л.* Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. – М., 2003. – С. 184–214.
 23. *Романовский А. А., Ильичева Т. Н., Дурьманов А. Г.* и др. Пандемический вирус гриппа А(Н1N1) в Амурской области осенью 2009 г. // Журн. микробиол. – 2011. – № 1. – С. 35–39.
 24. *Рубис Л. В., Масюк В. С., Хурцилава О. Г., Щербо А. П.* Природные и социальные факторы риска заболеваемости острыми респираторными инфекциями // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2008. – № 5. – С. 34–37.
 25. *Семенов Б. Ф., Покровский В. И.* Вакцинопрофилактика инфаркта, инсульта и летальности при эпидемиологическом подъеме гриппа // Журн. микробиол. – 2004. – № 2. – С. 95–99.
 26. *Слепушкин А. Н., Львов Д. К., Маринич И. Г.* и др. Эпидемиологические особенности гриппа последних лет // Вопр. вирусол. – 1998. – № 2. – С. 59–62.
 27. *Слепушкин А. Н.* Современные особенности эпидемиологии и профилактики гриппа // Журн. микробиол. – 2001. – № 1. – С. 95–99.
 28. *Соколов М. И.* Острые респираторные вирусные инфекции. – М., 1968.
 29. *Соловьев В. Д.* Грипп и другие сходные заболевания // Общая и частная эпидемиология. (Руководство для врачей) / Под ред. И. И. Елкина. – М., 1973. – Т. 2. – С. 3–19.
 30. *Сомнина А. А., Цыбалова Л. М., Карпова Л. С.* и др. Генетическая предрасположенность детей с группой крови (ВIII) к латентному носительству вируса гриппа А – возможная причина возникновения новых эпидемических штаммов в странах Юго-Восточной Азии // Вестн. РАМН. – 1994. – № 9. – С. 21–24.
 31. *Сопрунов Ф. Ф.* Молекулярные основы паразитизма. – М., 1986.
 32. *Черкасский Б. Л.* Глобальная эпидемиология. – М., 2008.
 33. *Щелканов М. Ю., Львов Д. Н., Федякина И. Т.* и др. Динамика распространения пандемического гриппа А/Н1N1 sw1 на Дальнем Востоке в 2009 г. // Вопр. вирусол. – 2010. – № 3. – С. 10–15.
 34. *Эндрюс К.* Естественная история вирусов. – М., 1969. – С. 64–100.
 35. *Яковлев А. А.* Теоретические и прикладные аспекты морской эпидемиологии: Дис. ... д-ра мед. наук. – Владивосток, 1996.
 36. *Яковлев А. А.* Концепция интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса // Тихоокеан. мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 10–15.
 37. *Яковлев А. А.* Экологическое направление в эпидемиологии // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2011. – № 3. – С. 33–37.
 38. *Garten R., Davis C., Russel C.* et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 (H1N1) influenza virus circulating in humans // Science. – 2009. – Vol. 325. – P. 197–201.
 39. *Scholtissek C., von Hoyninger V., Rott R.* Genetic relatedness between the new 1977 epidemic strains (H1N1) isolated between 1947 and 1957 (H1N1) // Virology. – 1978. – Vol. 89. – P. 613–617.
 40. *Simonsen L., Clarke M., Schonberger L.* et al. Pandemic versus influenza mortality: a pattern of changing age distribution // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 178. – P. 53–60.
 41. <http://gospotrebnadzor.ru> «Об эпидемиологической ситуации по заболеваемости ОРВИ и гриппом в мире и РФ за 4–8 недели 2011 г.».

Поступила 14.03.12

Сведения об авторах:

Баранов Николай Иванович, врач-вирусолог высшей категории, зав. вирусологической лаб. ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае – опорной базы Федерального центра экологии и эпидемиологии гриппа НИИ вирусологии им. Д. И. Иванова, e-mail: viruslab@fguzpr.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.98:578.833.9]-036.22-07

Р.А. Слонова, Т.В. Кушнарёва, И.Г. Максема, Г.Г. Компанец, О.В. Иунихина

СОПРЯЖЕННОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С АКТИВНОСТЬЮ ЭПИЗООТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПОПУЛЯЦИЯХ МЫШЕЙ РОДА *APODEMUS*

ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, 690087, Владивосток, ул. Сельская, 1

*На основании многолетнего анализа заболеваемости ГЛПС и данных инфицированности хантавирусом мышей рода *Apodemus* – носителей патогенных штаммов хантавируса – установлена связь пространственно-временных особенностей распространения ГЛПС на территории региона с активностью эпизоотического процесса у мышей на разных фазах их популяционных циклов.*

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусы, эпидемический процесс, эпизоотический процесс, мыши рода *Apodemus*

R. A. Slonova, T. V. Kushnareva, I. G. Maksema, G. G. Kompanets, O. V. Iunikhina

CONTINGENCY OF THE EPIDEMIC PROCESS OF HANTAVIRUS INFECTION WITH ACTIVITY OF EPIZOOTIC PROCESS IN POPULATIONS OF MICE OF THE GENUS *APODEMUS*

RAMS Institution "Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology", Siberian Department of RAMS, 1, Sel'skaya str., Vladivostok 690028

*On the base of long-term analysis of prevalence of the hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and data of hantavirus infections in *Apodemus* mice - reservoirs of pathogenic hantaviruses, the relation between of spatio-temporal peculiarities of prevalence of HFRS in Primorye Territory with activity of epizootic process in rodent populations during different phases of their population cycles has been established.*

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), hantaviruses, epidemic process, epizootic process, *Apodemus* mice

Многолетние наблюдения за хантавирусной инфекцией в Приморском крае позволили установить, что заболеваемость геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе регистрируется ежегодно с периодическими подъемами и спадами ее уровня в очагах различных ландшафтных зон [3, 10]. На территории края выявлено существование двух эпидемиологических типов очагов хантавирусной инфекции – городского и сельского [8].

Эпидемиологическое неблагополучие по ГЛПС в очагах сельского эпидемиологического типа связано с распространением на территории края двух видов мышевидных грызунов – носителей патогенных серотипов и активностью эпизоотических проявлений хантавирусной инфекции в популяциях этих животных: полевой (*Apodemus agrarius*) и восточноазиатской (*Apodemus peninsulae*) мышей [8].

Следовательно, для понимания эпидемиологических закономерностей хантавирусной инфекции в очагах доминирования двух видов носителей возбудителя ГЛПС и планирования противозидемических мероприятий необходимо располагать данными об особенностях эпизоотического процесса в популяциях эпиде-

мически значимых мышевидных грызунов на разных фазах их популяционной численности. В то же время данные, которые используются для оценки активности инфекционного процесса у мышевидных грызунов (показатели численности и инфицированности), не полно отражают периоды острого проявления инфекционного процесса у грызунов с размножением хантавируса и выделением его во внешнюю среду с экскретами у спонтанно зараженных животных, инфекция у которых протекает без видимых клинических проявлений. Как показатель острого проявления хантавирусной инфекции у мышей учитываются данные присутствия специфического антигена или РНК в органах выделения и антител низкой avidности [9, 11–13].

В рамках эпидемиологического надзора, важное значение для оценки очаговых проявлений хантавирусной инфекции имеет ландшафтно-эпидемиологическое районирование эндемичной территории. В Приморском крае с учетом популяционной динамики фоновых видов мышевидных грызунов – источников возбудителя ГЛПС и ландшафтной структуры региона выделено 8 очаговых провинций – основных региональных единиц пространственной дифференциации. Выделенные очаговые провинции характеризовались видовым разнообразием мышевидных грызунов и природных ландшафтов, а также определенным интервалом годовых циклов подъемов численности грызунов [7].

Для корреспонденции: Слонова Раиса Александровна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. ГЛПС НИИЭМ СО РАМН, e-mail: slonova@inbox.ru

Цель данного исследования состояла в определении особенностей эпидемиологического проявления ГЛПС в обозначенных на основе районирования очаговых провинциях в зависимости от функционирования паразитарных систем.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости ГЛПС в крае был проведен на основании серологически подтвержденных 518 случаев заболевания с учетом регистрации их в 1998–2010 гг. на территориях выделенных очаговых провинций. Всего на территории Приморского края выделено 8 провинций [7]: I – Уссури-Ханкайская (доминирование полевой мыши в фоновых местообитаниях более 80%); II – Городековская (примерно равное соотношение полевой и восточно-азиатской мыши); III – Хасанская (примерно равное соотношение восточно-азиатской и полевой мыши); IV – Южно-Приморская (в населении грызунов доминирует восточно-азиатская мышь, на освоенных землях провинции доминирует полевая мышь); V – Западно-Сихотэ-Алиньская (общее доминирование восточно-азиатской мыши и красно-серой полевки); VI – Бикинская (доминирует восточно-азиатская мышь, на освоенных землях провинции многочисленна полевая мышь); VII – Центрально-Сихотэ-Алиньская (доминируют красно-серая и красная полевки, восточно-азиатская мышь является содоминантом); VIII – Восточно-Сихотэ-Алиньская (доминирование в населении грызунов восточно-азиатской мыши более 70%, в районах освоенных земель значительную роль играет полевая мышь).

Для оценки эпизоотологической ситуации в очаговых провинциях использованы данные исследования материала от 5242 мышевидных грызунов, отловленных в эти же годы на стационарных участках степной и лесной зон. Критерием зараженности мышевидных грызунов служили данные обнаружения специфического антигена в органах и антител в крови или настоях сердца животных. Для выявления острого инфекционного процесса у мышей от серопозитивных особей было исследовано 325 образцов органов выделения (слонные железы, кишечник с фекалиями, моча).

Численность и инфицированность мышевидных грызунов подсчитывали в пересчете на 100 ловушко-суток (л/с). Количество мышевидных грызунов с острой инфекцией рассчитывали в процентах от числа обследованных особей данного вида в отловах. В работе использованы общепринятые для диагностики хантавирусов методы [4] и коммерческие тест-системы Хантагност производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова, а также наборы для ПЦР-анализа АмплиСенс Hantavirus производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребсоюза и Вектор-РНК-экстракция, Вектор-Ханта-РНК-ампли производство ЗАО Вектор Бест г. Новосибирск. Реакции осуществляли по инструкции производителей. Для статистического анализа данных использовали программное обеспечение Statistica 6. Для оценки различий частоты случаев

заболевания ГЛПС в разных очаговых провинциях использовали критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

За годы наблюдения на территории края показатели заболеваемости ГЛПС на 100 000 населения колебались от 0,8 (2008) до 7,4 (2005). Среднегодовой показатель заболеваемости за 1998–2010 гг. составил 3,2 на 100 000 населения, летальность – 4,7%.

Анализируя многолетнюю динамику заболеваемости ГЛПС на территориях выделенных очаговых провинций с доминированием в них определенных видов мышевидных грызунов – носителей хантавирусов, были выявлены пространственные и временные различия эпидемиологического проявления ГЛПС.

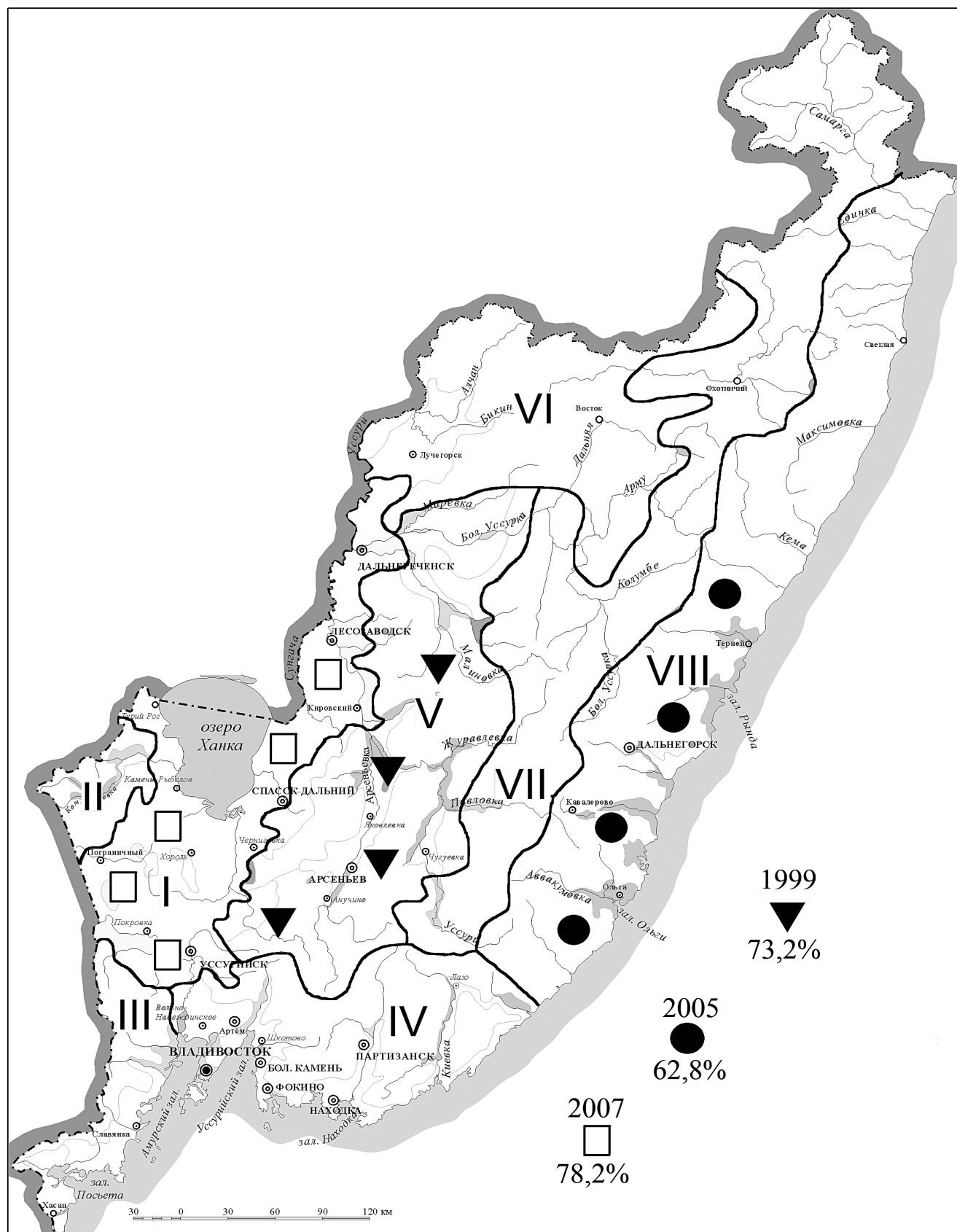
Значительная часть случаев (62,1%) ГЛПС была зарегистрирована в 3 очаговых провинциях ($n = 358$): Уссури-Ханкайской, Западно-Сихотэ-Алиньской и Восточно-Сихотэ-Алиньской. В 2,5 раза реже случаи ГЛПС наблюдались в Центрально-Сихотэ-Алиньской, Бикинской и Южно-Приморской провинциях, и только 5 случаев заболевания за 13 лет зарегистрировано в двух очаговых провинциях – Городековской и Хасанской.

В годы подъема и пика численности восточно-азиатской мыши, которые в крае за наблюдаемый период отмечались дважды, выявлены пространственно-временные различия концентрации случаев заболевания ГЛПС в очаговых провинциях. Как показано на рисунке, случаи ГЛПС, связанные с посещением очагов лесной зоны в 1998–1999 гг., наблюдали в основном среди жителей Западно-Сихотэ-Алиньской очаговой провинции – 73,2% от годовой заболеваемости. Напротив, в 2004–2005 гг. среди заболевших ГЛПС 62,8% случаев ГЛПС зарегистрировано в Восточно-Сихотэ-Алиньской очаговой провинции. При сравнении заболеваемости в двух очаговых провинциях установлено, что ГЛПС в Западно-Сихотэ-Алиньской очаговой провинции в 2,8 раза чаще ($p = 0,001$) наблюдалась в 1998–1999 гг. Среди населения Восточно-Сихотэ-Алиньской очаговой провинции ГЛПС в 3,6 раза чаще ($p = 0,001$) отмечалась в 2004–2005 гг.

В эти же годы на территории Уссури-Ханкайской очаговой провинции, где доминирует полевая мышь, в годовой заболеваемости число зарегистрированных случаев ГЛПС составило 7,6%.

Определяющую роль как источника инфекции полевая мышь играла в годы подъема ее численности – 2001, 2007 и 2010. В основном заболеваемость в эти годы концентрировалась в трех очаговых провинциях (Уссури-Ханкайская, Западно-Сихотэ-Алиньская и Бикинская), расположенных в зоне активного земледелия, где в среднем регистрировалось от 66,6 до 78,2% случаев ГЛПС от годовой заболеваемости. Число больных в Восточно-Сихотэ-Алиньской очаговой провинции в этот период не превышало 6,3%.

Основная причина неравномерного пространственного распределения случаев ГЛПС в крае обусловлена характером эпизоотических процессов,



Концентрация случаев заболевания ГЛПС по очаговым провинциям в годы высокой эпизоотической активности в популяциях мышей рода *Arodemus* (в 1999 и 2005 гг. – восточно-азиатской мыши, в 2007 г. – полевой мыши).

Очаговые провинции: I – Уссури-Ханкайская; II – Гродековская; III – Хасанская; IV – Южно-Приморская; V – Западно-Сихотэ-Алиньская; VI – Бикинская; VII – Центрально-Сихотэ-Алиньская; VIII – Восточно-Сихотэ-Алиньская.

происходящих в популяциях двух видов мышевидных грызунов, распространенных в различных экосистемах. В лесных экосистемах Восточно-Сихотэ-Алиньской очаговой провинции в популяции восточно-азиатской мыши в годы массового размножения при показателях численности 20,5 особи на 100 л/с, инфицированности 5,6 особи на 100 л/с доля грызунов с острыми проявлениями хантавирусной инфекции достигала 90% среди инфицированных.

Анализ данных эпизоотической ситуации в популяциях полевых мышей на территориях Уссуро-Ханкайской и Западно-Сихотэ-Алиньской очаговых провинций выявил, что в годы высокой численности грызунов при среднегодовых показателях численности 17,5 особи на 100 л/с и инфицированности 1,7 особи на 100 л/с острая эпизоотия — активное размножение хантавируса в органах выделения — наблюдалась у 9,3 и 13% зверьков в отловах и 50-90% инфицированных.

Напряженность эпизоотического процесса в популяциях мышей рода *Apodemus* отражалась не только на пространственных многолетних колебаниях уровня заболеваемости, но и на сезонных ее проявлениях.

Процент зарегистрированных случаев ГЛПС в очаговых провинциях с доминированием полевой мыши весной составил 11,0, осенью 65,2. В очаговых провинциях, где эпидемиологическую ситуацию определяла восточно-азиатская мышь, в год подъема численности до 62,0% случаев ГЛПС наблюдалось в ноябре–декабре, в год пика значительное число заболевших ГЛПС (48,7%) отмечалось в мае–июне.

В периоды низкой численности восточно-азиатской мыши, которая в лесных очагах имеет продолжительность до 4 лет и более (2007–2009), в эпизоотическом процессе у мышей наблюдалась кратковременная его активизация в весенне-летний период: показатель численности 14,2 особи на 100 л/с, инфицированность — 3,8 особи на 100 л/с. К осени при численности, достигающей 17,5 особи на 100 л/с, инфицированность не превышала 0,02–0,05 особи на 100 л/с. Случаи ГЛПС в этих очаговых провинциях лесной зоны наблюдали только в мае–июне.

В годы депрессии обоих видов мышевидных грызунов (2000 и 2006) при среднегодовом уровне численности 1,4 особи на 100 л/с, инфицированность составляла 0,05 особи на 100 л/с. Показатели заболеваемости ГЛПС на 100 000 составили 0,8 и 1,2 соответственно.

Важно обратить внимание на тот факт, что на территории распространения двух видов мышевидных грызунов — носителей патогенных генотипов хантавируса — при доминировании в конкретный временной период одного вида как источника инфекции не исключается регистрация в регионе случаев ГЛПС, связанных с другим источником заражения [8].

Касаясь причинно-следственных сведений о развитии эпидемического процесса при ГЛПС, необходимо отметить активность посещения заболевшими хвойно-лиственных лесов с целью сбора шишек ке-

дра корейского в годы пика численности восточно-азиатской мыши. В годы обильного урожая шишек (1998, 2004) среди заболевших в ноябре свыше 52% заразились в тайге. В годы пика численности, инфицированности и острого проявления хантавирусной инфекции у восточно-азиатской мыши (1999, 2005) основная масса заболевших приходилась на первое полугодие года, что также было связано с заражением при сборе шишек и совпадало по времени с активным эпизоотическим процессом в популяциях этого вида грызунов.

Представленные в работе обобщенные данные эпидемического проявления хантавирусной инфекции отражают связь с эпизоотическим процессом в популяциях мышей рода *Apodemus* — носителей патогенных генотипов хантавируса на территории юга Дальнего Востока России. Установлено, что активность эпидемического процесса в очагах ГЛПС характеризуется пространственно-временными различиями, обусловленными динамикой эпизоотического процесса на разных фазах популяционных циклов мышевидных грызунов — носителей хантавируса. Основное значение для подъема заболеваемости имеют периоды активного размножения вируса и выделение его во внешнюю среду. Известно, что активное размножение хантавируса после заражения в организме мышевидного грызуна — носителя вируса — длится непродолжительно, после чего у животного начинается хроническая фаза хантавирусной инфекции [1, 11–13].

Как показано нами пространственно-временные проявления очагов хантавирусной инфекции совпадают с активным эпизоотическим процессом в популяциях мышей, который характеризуется не только высокой численностью и инфицированностью основных носителей, но также присутствием инфекционного вируса, антигена или РНК в органах выделения [2, 9].

Характеризуя эпидемический процесс хантавирусной инфекции в очагах на Европейской территории России, ряд авторов [1, 5, 6, 11] также отмечают пространственно-временные различия его активности, зависящие от характера эпизоотического процесса в популяциях грызунов — носителей возбудителя инфекции и ландшафтной структуры очага.

Наблюдения за динамикой эпизоотического процесса в популяциях мышей рода *Apodemus* выявило несовпадения по годам фаз его подъемов и пиков численности и инфицированности, что определяло колебания показателей заболеваемости в обозначенных очаговых провинциях, где доминировали определенные виды грызунов. Концентрация случаев заболевания ГЛПС на территориях отдельных очаговых провинций отражала активность эпизоотического процесса в популяциях распространенного в очаге доминирующего вида грызунов.

По данным мониторинга хантавирусной инфекции на территории региона можно выделить очаговые провинции высокого риска заражения в лесной ландшафтной зоне — Восточно-Сихотэ-Алиньской и Западно-Сихотэ-Алиньской, в степных и лесостепных очагах — Уссуро-Ханкайской очаговой провинции.

На основании данных динамики развития эпизоотического процесса в популяциях диких мышей двух видов установлено, что в годовой динамике заболеваемости ГЛПС в очагах лесной зоны преобладают весенне-летние случаи заболевания, в период активного эпизоотического процесса в популяции восточно-азиатской мыши. Осенне-зимние случаи ГЛПС чаще регистрируются в очагах степной и лесостепной зоны в период активизации эпизоотического процесса в популяциях полевой мыши.

Таким образом, полученные в работе данные могут служить основой, позволяющей прогнозировать возможную эпидемиологическую ситуацию на конкретных очаговых территориях с учетом характера эпизоотического процесса в популяциях мышей – носителей патогенных серотипов хантавируса.

Выводы

1. Пространственно-временные особенности эпидемиологического проявления ГЛПС обусловлены распространением в разных ландшафтных зонах региона двух видов мышевидных грызунов – носителей патогенных генотипов хантавируса и активностью эпизоотических процессов в популяциях мышей – носителей вируса.

2. Частота появления случаев заболевания ГЛПС совпадает с периодом активного эпизоотического процесса (высокой численности, инфицированности и выделения вируса во внешнюю среду) в популяциях основных носителей патогенных серотипов хантавируса.

3. Весенне-летняя (апрель–июнь) сезонность заболеваемости ГЛПС характерна для очаговых провинций с доминированием восточно-азиатской мыши на всех фазах популяционного цикла грызунов, осенне-зимняя (октябрь–декабрь) – для очаговых провинций с доминированием полевой мыши.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бернштейн А. Д., Апекина Н. С., Михайлова Т. В. и др. Хантавирусная инфекция у диких грызунов – природных резервуаров. Характеристика инфекционного процесса // Мед. паразитол. – 2001. – № 3. С. 22–26.
2. Кушнарцева Т. В., Компанец Г. Г., Максема И. Г. и др. Обнаружение хантавирусов – возбудителей ГЛПС в выделениях естественно инфицированных мышей рода *Arpodemus* // Дальневосточ. журн. инфек. патол. – 2008. – № 13. С. 130–134.
3. Максема И. Г., Компанец Г. Г., Иунихина О. В. и др. Характеристика заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае в 1999–2008 гг. // Тихоокеан. мед. журн. – 2010. – № 3. С. 43–45.
4. Методы лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Метод. рекомендации. – М., 1982.
5. Нафеев А. А., Шемятихина Г. Б. Эколого-эпидемиологические подходы к надзору за геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2011. – № 1. С. 49–50.
6. Нафеев А. А., Еремеева Н. Н. Эпидемические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в активном природном очаге // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2011. – № 2. С. 40–42.
7. Симонов С. Б., Слонова Р. А., Кушнарцева Т. В. и др. Динамика популяций грызунов и ее отражение в эпидемическом процессе хантавирусной инфекции в Приморском крае // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. – Владивосток 2003. – С. 294–306.
8. Слонова Р. А., Кушнарцева Т. В., Компанец Г. Г. и др. Хантавирусная инфекция в Приморском крае – эпидемиологическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса // Журн. микробиол. – 2006. – № 3. – С. 74–77.
9. Слонова Р. А., Кушнарцева Т. В., Компанец Г. Г. Современные аспекты природной очаговости хантавирусной инфекции в Приморском крае // Тихоокеан. мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 5–10.
10. Слонова Р. А., Кушнарцева Т. В., Компанец Г. Г. и др. Динамика выявления хантавируса в органах выделения мышей рода *Arpodemus* и ее связь с эпидемическим проявлением хантавирусной инфекции // Вопр. вирусол. – 2010. – № 2. – С. 38–42.
11. Bernshtein A. D., Apekina N. S., Mikhailova T. V. et al. Dynamics of Puumala hantavirus infection in naturally infected bank voles (*Clethrionomys glareolus*) // Arch. Virol. – 1999. – Vol. 144, N 2. – P. 2415–2428.
12. Meyers B. J., Schmalion C. S. Persistent hantavirus infections: characteristics and mechanisms // Trends Microbiol. – 2000. – Vol. 8, N 2. – P. 61–67.
13. Safronetz S., Lindsay R., Dibbernardo A. et al. A preliminary study of the patterns of Sin Nombre viral infection and shedding in naturally infected deer mice (*Peromyscus maniculatus*) // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 127–137.

Поступила 15.03.12

Сведения об авторах:

Кушнарцева Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ГЛПС НИИЭМ СО РАМН, e-mail: atavalk@inbox.ru; **Максема Ирина Геннадьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. ГЛПС НИИЭМ СО РАМН, e-mail: irinaluna@inbox.ru; **Компанец Галина Геннадьевна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. ГЛПС НИИЭМ СО РАМН, e-mail: galkom@inbox.ru; **Иунихина Ольга Викторовна**, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. ГЛПС НИИЭМ СО РАМН, e-mail: olga_iun@inbox.ru

В. Г. Акимкин^{1,2}, М. Ж. Паршин³, С. В. Земляков⁴

ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НА ЭТАПЕ ПРИЗЫВА ГРАЖДАН НА ВОЕННУЮ СЛУЖБУ И В ПЕРИОД ПРОХОЖДЕНИЯ ВОЕННОЙ СЛУЖБЫ В ВООРУЖЕННЫХ СИЛАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФБУН НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора, 117246, Москва, Научный проезд, 18; ²ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8; ³Главный Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, 111250, Москва, 1-й Краснокурсантский проезд, 7; ⁴Главное военно-медицинское управление МО РФ, 119160, Москва, Софийская наб., 34

ВИЧ-инфекция является одной из основных угроз национальной безопасности Российской Федерации. Неблагополучная эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции и наркомании в Российской Федерации приводит к значительному увеличению количества призывников, признаваемых негодными к военной службе по состоянию здоровья в связи с данной болезнью.

В динамике проанализированы количественные и структурные показатели выявляемости ВИЧ-инфекции у граждан на этапе призыва и в период прохождения ими военной службы в Вооруженных силах Российской Федерации. Установлена наиболее высокая выявляемость ВИЧ-инфекции у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву в регионах Российской Федерации с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции.

Предложено с целью предотвращения заноса и дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации проводить обязательное медицинское освидетельствование граждан, подлежащих призыву на военную службу.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, призывники, военнослужащие, медицинское освидетельствование, пути передачи ВИЧ-инфекции, категории риска, выявляемость ВИЧ-инфекции

V. G. Akimkin^{1,2}, M. Zh. Parshin³, S. V. Zemlyakov⁴

THE DYNAMICS AND STRUCTURE OF THE DETECTION OF HIV INFECTION AT THE STAGE OF RECRUITMENT OF CITIZENS FOR MILITARY SERVICE AND DURING THEIR MILITARY SERVICE IN THE ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

¹Federal Budget Institution of Science "Scientific Research Institute of Disinfectology" of The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 18, Nauchny Proyezd, Moscow 117246; ²Federal State Budget-Financed Education Institution of Higher professional education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care and Social Development, 8, Trubetskaya str., Moscow 119435; ³The Ministry of Defence of the Russian Federation, 19 Znamenska Str, Moscow 119160; ⁴Main Military Medical Directorate, 34, Sofiiskaya embankment, Moscow 119160

HIV infection is a major threat to national security of the Russian Federation. Unfavorable epidemiological situation of HIV infection and drug addiction in Russia leads to a significant increase in the number of conscripts, recognized unfit for military service on health grounds in connection with this disease. The quantitative and structural indices of detection of HIV infection in people at the stage of recruitment and during the period of their service in the Armed Forces of the Russian Federation in the dynamics have been analyzed. The most detection rate of HIV infection in soldiers in the regions of the Russian Federation with high prevalence of HIV = disease has been established. With aim to prevent the carrying and further spread of HIV infection in the Armed Forces of the Russian Federation the performance of the mandatory medical examination of persons qualifying for induction has been suggested.

Key words: HIV infection, conscripts, soldiers

В Вооруженных силах Российской Федерации основным документом долгосрочного планирования, направленным на повышение социальной защищенности военнослужащих, сохранение и укрепление их здоровья, а также на увеличение их профессионального долголетия, является Стратегия социального развития Вооруженных сил Российской Федерации до 2020 года, утвержденная приказом Министра обороны Российской Федерации от 28.04.08 № 241 (далее – Стратегия) [3].

В целях реализации Стратегии разработана программа «Совершенствование медицинского обеспечения Вооруженных сил Российской Федерации на период 2008–2020 годов», включающая подпрограм-

му «ВИЧ-инфекция в Вооруженных силах Российской Федерации», которая предполагает:

- совершенствование нормативно-правового обеспечения мероприятий по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции;
- проведение научно-исследовательских работ по проблеме ВИЧ-инфекции;
- оптимизацию методов профилактики, диагностики, диспансерного динамического наблюдения и лечения ВИЧ-инфекции;
- подготовку кадров по вопросам диагностики, клиники, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 25.02.03 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» предусмотрено исключение возможности прохождения военной службы по призыву ВИЧ-инфицированными лицами. В то же время объем лабораторных исследований,

Для корреспонденции: Акимкин Василий Геннадьевич, доктор мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе НИИ дезинфектологии, зав. каф. дезинфектологии ПМГМУ

осуществляемых в рамках обязательного обследования граждан при призыве их на военную службу в целях медицинского освидетельствования, не предусматривает тестирования на выявление ВИЧ. В этих условиях серологическое обследование на ВИЧ гражданина, подлежащего призыву на военную службу, может осуществляться лишь при наличии клинических или эпидемиологических показаний и только с его согласия.

Приказом министра обороны Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.05.01 № 240/168 «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации к военной службе» предусмотрена возможность получения из медицинских организаций по запросу военного комиссариата сведений о ВИЧ-статусе призывника, его учете по поводу наркомании и других данных о состоянии здоровья. При этом специалистами территориального центра по профилактике и борьбе со СПИДом не могут быть сообщены данные о лицах, подозрительных на ВИЧ-инфекцию или находящихся под диспансерным наблюдением по эпидемиологическому контакту. Наличие и анализ данных по ВИЧ-статусу и наркопотреблению призывников существенно сокращает призыв в Вооруженные силы Российской Федерации больных ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, в качестве одного из направлений совершенствования нормативно-правового обеспечения мероприятий по предупреждению возникновения и распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации следует рассматривать введение обязательного медицинского освидетельствования граждан, подлежащих призыву на военную службу, на наличие ВИЧ-инфекции.

Анализ выявляемости ВИЧ-инфекции при медицинском освидетельствовании граждан, подлежащих призыву на военную службу, за период с 1999 по 2008 г. показывает, что наиболее высокий уровень ВИЧ-инфекции среди указанной категории граждан наблюдается на территории Приволжско-Уральского (52,8% от общего числа ВИЧ-инфицированных граждан, подлежавших призыву на военную службу), Московского (23,1%) и Сибирского (14,3%) военных округов (рис. 1).

Наблюдаемое снижение выявляемости ВИЧ-инфекции у граждан, подлежащих призыву на военную службу, на фоне увеличения числа вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, регистрируемого в Российской Федерации с 2005 г. (исключая детей с неустановленным диагнозом, в 2004 г. – 33 614 человек, в 2005 г. – 35 670, в 2006 г. – 39 688, в 2007 г. – 44 800, в 2008 г. – 54 046) [1, 2], обусловлено прежде всего уменьшением количества граждан, проходящих добровольное медицинское освидетельствование на наличие ВИЧ-инфекции, так как в соответствии с законодательством Российской Федерации указанным гражданам тестирование на наличие ВИЧ проводится только по их инициативе или с их согласия.

В период 2001–2008 гг. в Вооруженных силах Российской Федерации было выявлено 1859 ВИЧ-



Рис. 1. Структура выявляемости ВИЧ-инфекции при добровольном обследовании граждан, подлежащих призыву на военную службу, за период 1999–2008 гг.



Рис. 2. Структура выявляемости ВИЧ-инфекции у военнослужащих Министерства обороны Российской Федерации за период 2001–2008 гг. по категориям военнослужащих.

инфицированных военнослужащих. В структуре ВИЧ-инфицированных военнослужащих, выявленных в указанный период, наиболее многочисленной группой являются военнослужащие, проходящие военную службу по призыву, – 1560 (83,9%) человек (рис. 2). ВИЧ-инфицированные военнослужащие, проходящие военную службу по контракту, составили за указанный период 16,1% (299 человек), в том числе солдаты и сержанты, проходящие военную службу по контракту, – 6,9% (128 человек), прапорщики и мичманы – 2,85% (53 человека), офицеры – 6,35% (118 человек).

Данные по учету ВИЧ-инфицированных военнослужащих в Вооруженных силах Российской Федерации за период 2001–2008 гг. показывают, что самые высокие показатели выявляемости ВИЧ-инфекции установлены в воинских частях и учреждениях Приволжско-Уральского военного округа (275 человек, 14,79% от общего числа ВИЧ-инфицированных военнослужащих за указанный период); воинских частях и учреждениях центрального подчинения, находящихся в ведении органов военного управления и расположенных преимущественно на территории Московского военного округа (195 человек, 10,49%), а также в воинских частях и учреждениях Северо-Кавказского военного округа (142 человека, 7,64%).

Большинство ВИЧ-инфицированных в указанном периоде выявлены в 2001 г. – 660 человек (35,5%). В дальнейшем в период с 2002 по 2006 г. наблюдается

постепенное снижение количества военнослужащих, у которых в период прохождения военной службы выявлена ВИЧ-инфекция: в 2002 г. – 448 (24,1%) человек, в 2003 г. – 267 (14,4%) человек, в 2004 г. – 121 (6,5%) человек, в 2005 г. – 100 (5,4%) человек и в 2006 г. – 85 (4,6%) человек. С 2007 г. наблюдается незначительный рост числа ВИЧ-инфицированных военнослужащих: в 2007 г. – 88 (4,7%) человек, в 2008 г. – 90 (4,8%) человек (рис. 3).

Анализ динамики выявляемости ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации за период 2001–2008 гг. позволяет сделать вывод, что указанный показатель определяется прежде всего степенью распространения ВИЧ-инфекции среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву.

Так, среди военнослужащих, у которых была выявлена ВИЧ-инфекция, военнослужащие по призыву составили: в 2001 г. – 93,2% (615 человек), в 2002 г. – 93,08% (417 человек), в 2003 г. – 88% (235 человек), в 2004 г. – 81% (98 человек), в 2005 г. – 69% (69 человек), в 2006 г. – 55,29% (47 человек), в 2007 г. – 48,9% (43 человека) и в 2008 г. – 40% (36 человек) (рис. 4).

При этом в период 2001–2008 гг. наблюдаются следующие тенденции:

снижение выявляемости ВИЧ-инфекции среди военнослужащих, прежде всего за счет более чем 17-кратного (с 615 человек в 2001 г. до 36 человек в 2008 г.) снижения указанного показателя по военнослужащим, проходящим военную службу по призыву;

снижение доли ВИЧ-инфицированных военнослужащих по призыву в общей структуре ВИЧ-инфицированных военнослужащих более чем в 2,3 раза с 93,2% в 2001 г. до 40% в 2008 г.;

увеличение в структуре ВИЧ-инфицированных доли военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, прежде всего среди солдат, сержантов и старшин по контракту, прапорщиков и мичманов (рис. 5).

Установлено, что ВИЧ-инфекция в период 2001–2008 гг. наиболее часто регистрировалась у военнослужащих, призванных на военную службу из следующих регионов Российской Федерации: Самарская область (232 человека, 14,9% от общего числа ВИЧ-инфицированных военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, за указанный период), Свердловская область (147 человек, 9,4%), Челябинская область (100 человек, 6,4%), Московская область (95 человек, 6,1%), Оренбургская область (93 человека, 6,0%), Ленинградская область (76 человек, 4,9%), Санкт-Петербург (70 человек, 4,5%), Москва (53 человека, 3,4%), Ульяновская область (52 человека, 3,3%). Такая закономерность выявления ВИЧ-инфекции среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, определяется высокой распространенностью ВИЧ-инфекции в указанных регионах России, а также призывом на военную службу из указанных регионов молодежи с опытом употребления наркотиков.

Аналогичные закономерности выявления ВИЧ-инфекции установлены и у военнослужащих, про-

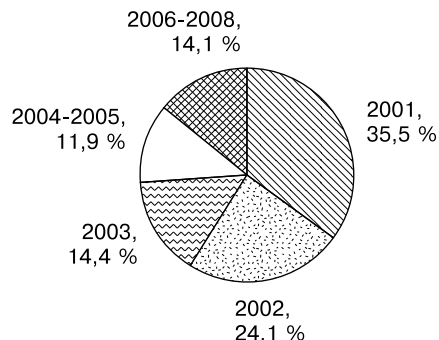


Рис. 3. Структура выявляемости ВИЧ-инфекции у военнослужащих Министерства обороны Российской Федерации за период 2001–2008 гг. по годам выявления.

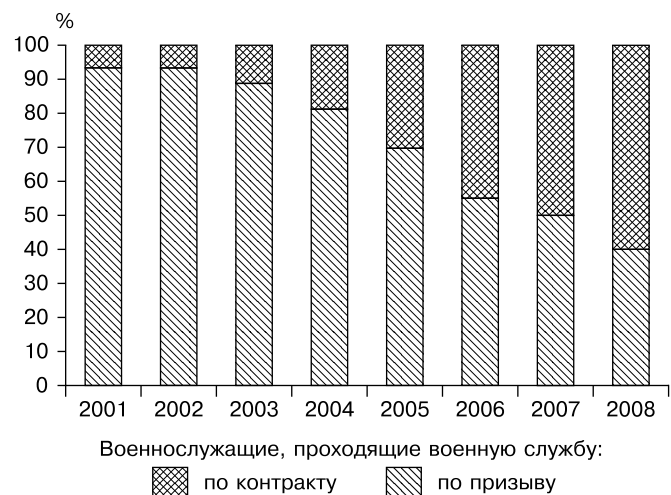


Рис. 4. Динамика структуры выявляемости ВИЧ-инфекции по категориям военнослужащих Минобороны России за период с 2001 по 2008 г.

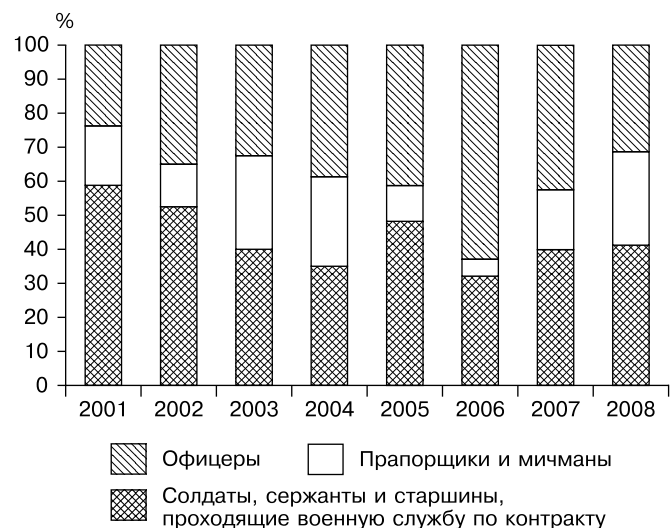


Рис. 5. Динамика структуры выявляемости ВИЧ-инфекции у военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, по годам выявления.

ходящих военную службу по контракту: в период 2001–2008 гг. ВИЧ-инфекция зарегистрирована у военнослужащих, проходящих военную службу по контракту в субъектах Российской Федерации, в ко-

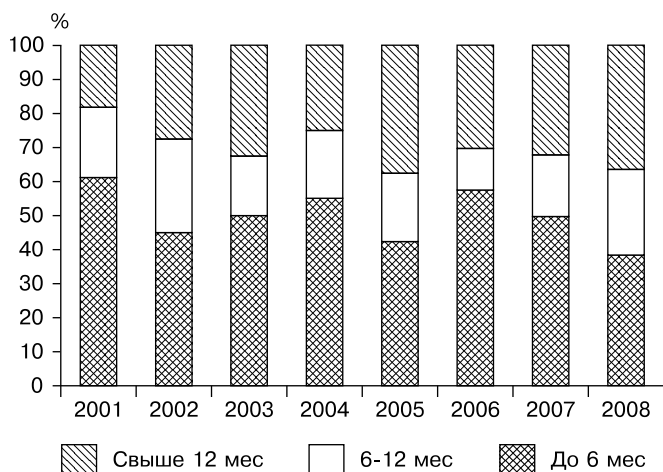


Рис. 6. Распределение ВИЧ-инфицированных военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, в зависимости от продолжительности военной службы на момент выявления ВИЧ-инфекции (в период 2001–2008 гг.).

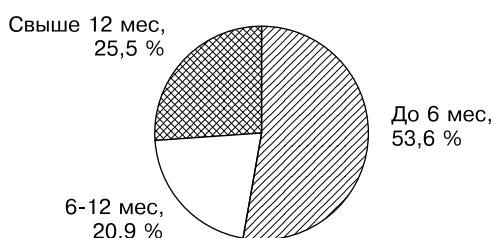


Рис. 7. Распределение ВИЧ-инфицированных военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, в зависимости от продолжительности военной службы на момент выявления ВИЧ-инфекции (по данным за период 2001–2008 гг.).

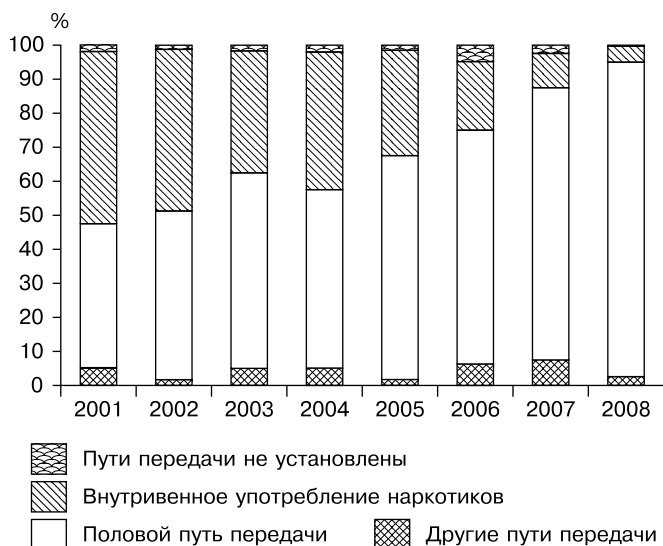


Рис. 8. Структура ВИЧ-инфицированных военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, по основным известным путям заражения с 2001 по 2008 г.

торых наблюдается наиболее неблагоприятная эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции: Московской области, Москве, Санкт-Петербурге, Приморском крае, Ленинградской области, Свердловской области, Калининградской области.

Выявление у военнослужащих ВИЧ-инфекции осуществляется в основном в связи с проведением обследования в период стационарного лечения, донорством, обследованием по клиническим показаниям, медицинским освидетельствованием военно-врачебной комиссией, внутривенным употреблением наркотических средств.

Так, из 1560 военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, ВИЧ-инфекция в период 2001–2008 гг. выявлена:

в период стационарного обследования и лечения – у 415 человек (26,6% от общего числа военнослужащих по призыву), в том числе у 200 (12,8%) военнослужащих в их первые 6 мес военной службы;

при обследовании доноров – у 330 (21,2%) военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, в том числе в первые 6 мес военной службы у 177 (11,3%) человек;

при добровольном обследовании в связи с наличием клинических симптомов ВИЧ-инфекции или СПИД-индикаторных заболеваний – у 236 (15,1%) военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, в том числе в первые 6 мес военной службы у 122 (7,8%) человек;

при медицинском освидетельствовании указанной категории военнослужащих – у 171 человека (11%), в большинстве случаев в первые 6 мес их военной службы – у 125 (8%) человек;

при проведении добровольного обследования в связи с наличием и подозрением на наличие диагнозов: наркомании и болезней, передаваемых половым путем, – у 159 (10,2%) военнослужащих по призыву, при этом почти в половине случаев в первые 6 мес их военной службы – у 83 (5,3%) человек.

Только 4,3% (67 человек) ВИЧ-инфицированных военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, самостоятельно обратились к медицинским работникам с просьбой о проведении целенаправленного медицинского обследования на наличие ВИЧ-инфекции.

Данные за период 2001–2008 гг. о распространенности ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации показывают, что более половины (836 человек, 53,6%) всех зараженных ВИЧ военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, выявляют в первые 6 мес от начала военной службы, что позволяет с определенной уверенностью говорить об их инфицированности еще до призыва (рис. 6). За период 2001–2004 гг. доля ВИЧ-инфицированных военнослужащих по призыву, выявленных в первые 6 мес военной службы, составила 54,6% (745 человек), в период 2005–2008 гг. – 46,7% (91 человек).

Во вторые 6 мес военной службы было выявлено 326 человек (20,9%) и в период военной службы от 12 мес и более – 399 человек (25,5%) (рис. 7). У большей части военнослужащих, у которых ВИЧ-инфекция была выявлена после 6 мес военной службы по призыву, в анамнезе отмечаются внутривенное введение наркотических средств и беспорядочные половые связи без использования индивидуальных

средств защиты до призыва на военную службу, а также то, что при медицинском освидетельствовании в призывной комиссии они скрыли сведения о пребывании под диспансерным наблюдением в специализированных учреждениях здравоохранения по поводу выявленной у них ВИЧ-инфекции.

Анализ сведений об известных путях передачи ВИЧ-инфекции у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, за 2001–2008 гг. показывает, что в 95,1% случаев, выявленных в Вооруженных силах Российской Федерации, ВИЧ-инфекция передавалась при внутривенном употреблении наркотических средств и при половом контакте: половой путь – 51,4% (802 человека), внутривенное употребление наркотических средств – 43,7% (681 человек). За период 2001–2008 гг. наблюдается увеличение роли полового пути передачи ВИЧ-инфекции у военнослужащих по призыву с 42,8% в 2001 г. до 91,7% в 2008 г. (рис. 8).

Таким образом, проведенный анализ выявляемости ВИЧ-инфекции на этапе призыва граждан на военную службу и распространенности ВИЧ-инфекции среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву в Вооруженных силах Российской Федерации, позволяет сделать следующие выводы:

1. ВИЧ-инфекция остается одной из главных угроз национальной безопасности Российской Федерации. Неблагоприятно складывающаяся на территории Российской Федерации эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции и наркомании приводит к увеличению числа призывников, признаваемых негодными к военной службе по призыву и потому исключаемых из призывного контингента. За период с 1999 по 2008 г. количество ВИЧ-инфицированных граждан, признанных негодными к военной службе по результатам медицинского освидетельствования, составило 20 538 человек (4,35% от кумулятивного количества ВИЧ-инфицированных в целом по стране, установленного к окончанию 2008 г.).

2. ВИЧ-инфекция выявляется преимущественно в тех воинских частях, которые размещены на наиболее пораженных этой инфекцией территориях (в основном субъектов Центрального, Уральского, Приволжского федерального округов), а также среди военнослужащих, призванных на военную службу из этих регионов и не состоявших до призыва на военную службу на учете в специализированных учреждениях здравоохранения по

месту жительства. Эпидемиологическая ситуация в неблагополучных по ВИЧ-инфекции регионах оказывает выраженное влияние на заболеваемость военнослужащих, регистрируемую в военных округах и на флотах.

3. Наиболее многочисленной категорией ВИЧ-инфицированных военнослужащих являются военнослужащие, проходящие военную службу по призыву (83,9%). Выявление ВИЧ-инфекции у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, в 53,6% случаев происходит в первые 6 мес военной службы, что указывает на их вероятное инфицирование еще до призыва на военную службу.

4. Основными путями передачи ВИЧ-инфекции у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, являются половой (51,4%) и искусственный (43,7%).

5. В соответствии с законодательством Российской Федерации граждане, подлежащие призыву на военную службу, проходят медицинское освидетельствование на наличие ВИЧ-инфекции в добровольном порядке, что не позволяет предотвратить поступление ВИЧ-инфицированных лиц в воинские коллективы и обеспечить устойчивое санитарно-эпидемиологическое благополучие по данной инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации.

6. Введение обязательного медицинского освидетельствования граждан, подлежащих призыву на военную службу, на наличие ВИЧ-инфекции позволит предотвратить занос и дальнейшее распространение ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция: информ. бюл. – 2009. – № 33.
2. Профилактика ВИЧ-инфекции на рабочем месте: Метод. пособие / Под ред. В. Г. Акимкина. – М., 2009.
3. Шапо В. В., Приезжева Е. Г., Фисун А. Я. и др. Основные направления реализации стратегии социального развития Вооруженных сил Российской Федерации до 2020 года // Воен.-мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 4–10.

Поступила 07.07.10

Сведения об авторах:

Паришин М. Ж., гл. специалист МО по профилактике ВИЧ-инфекций

Земляков Сергей Владимирович, ст. офицер Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.36-002-022-036.22-084

В. П. Чуланов, Н. Н. Пименов, И. В. Карандашова, С. В. Комарова

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА А В РОССИИ И СТРАНАХ ЕВРОПЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СТРАТЕГИИ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ

ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Проведен сравнительный анализ заболеваемости гепатитом А в России и в 29 странах Европы в период с 2001 по 2008 г. Дана сравнительная характеристика вспышек гепатита А и молекулярно-генетического разнообразия вируса на территории России и Европы. Проанализировано состояние коллективного иммунитета к вирусу гепатита А среди населения указанных территорий. Приведены результаты обследования различных возрастных групп населения Москвы на наличие антител к вирусу гепатита А. Подчеркивается важное значение вакцинопрофилактики гепатита А в системе профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: эпидемиология, гепатит А, серологический мониторинг, вспышка гепатита А, генотип, вакцинация

V. P. Chulanov, N. N. Pimenov, I. V. Karandashova, S. V. Komarova

RECENT CHANGES OF HEPATITIS A EPIDEMIOLOGY IN RUSSIA AND EUROPE AS THE RATIONALES FOR PREVENTION STRATEGIES

Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123

The article describes results of the analysis of incidence rate of hepatitis A in Russia and 29 European countries over the period 2001 to 2008. The characteristic of hepatitis A outbreaks as well as molecular genetic diversity of hepatitis A virus in Russia and Europe has been compared. The authors analyze the state of herd immunity to hepatitis A virus in population of the territories of countries mentioned above. The results of seroprevalence study of hepatitis A virus among different age groups in Moscow are presented. The critical role of hepatitis A vaccination in the system of prevention and disease control measures is emphasized.

Key words: epidemiology, hepatitis A, seroprevalence, hepatitis A outbreak, genotype, vaccination

Гепатит А (ГА) – повсеместно распространенное острое инфекционное заболевание человека, которое обычно заканчивается выздоровлением с формированием пожизненного защитного иммунитета. У детей ГА часто протекает безжелтушно или бессимптомно, однако у взрослых в большинстве случаев развивается желтуха и может наблюдаться достаточно тяжелое течение заболевания. Вирус ГА (ВГА), как правило, передается посредством фекально-орального механизма, который реализуется водным, пищевым и контактно-бытовым путями.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 1,4 млн новых случаев ГА [29]. Однако в последние десятилетия наблюдается тенденция к снижению заболеваемости во всех регионах мира кроме Африки, что приводит к снижению частоты выявления специфических антител к ВГА (анти-HAV IgG) среди населения данных территорий [18, 19]. Наблюдаемый “эпидемиологический переход” объясняется повышением социально-экономического уровня, доступности доброкачественной питьевой воды, уровня коммунального благоустройства и улучшением санитарно-гигиенических условий проживания населения, а в ряде регионов – внедрением

в практику здравоохранения эффективных мер вакцинопрофилактики.

Европа традиционно является территорией с наиболее низким уровнем заболеваемости ГА по сравнению с другими регионами мира. В странах Европейского Союза общий уровень заболеваемости ГА снизился с 15,1 на 100 тыс. населения в 1997 г. до 3,9 в 2006 г. [15]. Для выявления различий в интенсивности эпидемического процесса внутри Европейского региона проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГА с 2001 по 2008 г. в 29 странах Европы, разделенных на 3 группы по территориальному признаку. В 1-ю группу было включено 4 страны Северной Европы: Дания, Норвегия, Финляндия, Швеция. Во 2-ю группу вошли 12 стран Западной Европы: Андорра, Австрия, Бельгия, Великобритания, Германия, Греция, Ирландия, Италия, Нидерланды, Португалия, Испания, Швейцария. В состав 3-й группы вошли 13 стран Восточной Европы: Беларусь, Болгария, Босния и Герцеговина, Венгрия, Литва, Македония, Польша, Румыния, Словакия, Словения, Хорватия, Чешская Республика, Эстония. Выборка данных по заболеваемости производилась из “Европейской базы данных здоровья для всех” (“European Health for All Database”, HFA-DB; обновление: январь 2012 г.). В случаях, когда для ряда стран данные по заболеваемости за некоторые годы отсутствовали, показатель заболеваемости за эти годы рассчитывался как среднее арифметическое между показателями

Для корреспонденции: Чуланов Владимир Петрович, канд. мед. наук, зав. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИЭ, e-mail: vladimir.chulanov@rcr.ru

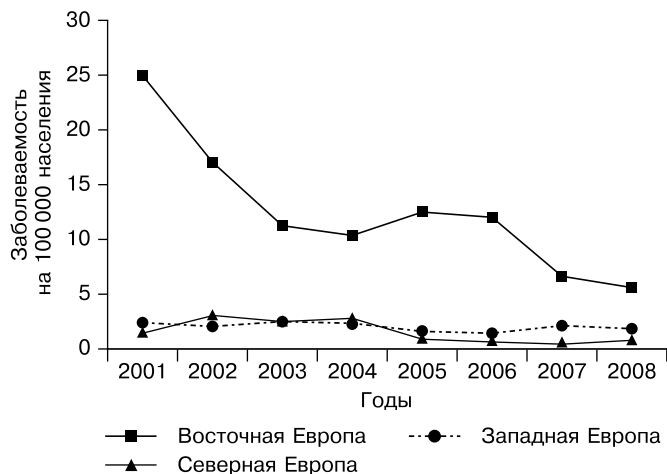


Рис. 1. Заболеваемость ГА в странах Северной, Западной и Восточной Европы с 2001 по 2008 г.

Оценка статистической достоверности различий показателей заболеваемости в Восточной Европе от показателей заболеваемости в Северной и Западной Европе проводилась с помощью критерия Манна–Уитни ($p < 0,001$).

двух соседних лет. Те страны, у которых данные по заболеваемости отсутствовали более чем за 2 года, из исследования исключались (Франция, Молдова, Сербия, Черногория). Также исключена из исследования Латвия, поскольку крупная вспышка ГА, зарегистрированная в стране в 2008 г., вносит существенный вклад в общий уровень заболеваемости в Восточно-Европейском регионе.

Анализ полученных данных демонстрирует, что в период с 2001 по 2008 г. страны Восточной Европы значительно отличались по уровням и динамике заболеваемости от стран Северной и Западной Европы (рис. 1). В Северной и Западной Европе показатели находились на относительно низком уровне – менее 3,00 на 100 тыс. населения, однако динамика колебаний показателей была более выражена в Северной части (от 0,55 до 2,9 на 100 000 населения) по сравнению с Западной частью Европы (от 1,5 до 2,3 на 100 000 населения). Несмотря на то, что в Восточной Европе показатель заболеваемости ГА с 2001 по 2008 г. снизился более чем в 4 раза (с 24,94 до 5,61 на 100 000 населения), в 2008 г. он в 3,4 раза превышал аналогичные показатели в Западной Европе (1,67) и в 7,3 раза – в Северной Европе.

Кроме того, в Восточно-Европейском регионе, в отличие от северо-западной части Европы, имеет место выраженная территориальная неоднородность уровней заболеваемости ГА. В ряде стран (Эстония, Литва, Польша, Словения) средне-многолетние показатели заболеваемости (за 8 лет) находятся на низких уровнях (0,63–1,6 на 100 000 населения), сопоставимых с уров-

нями заболеваемости в северной и западной частях Европейского региона. В других странах, таких как Болгария и Румыния, среднеемноголетние показатели заболеваемости (53,94 и 43,52 на 100 000 населения соответственно) значительно превышают среднеемноголетний показатель по Восточно-Европейскому региону в целом (12,48 на 100 000 населения).

Объективным способом оценки истинной интенсивности эпидемического процесса ГА на конкретной территории является определение уровня коллективного иммунитета к возбудителю данной инфекции. Крупномасштабное исследование (34 985 образцов сыворотки крови) по изучению восприимчивости к ГА различных возрастных групп населения, проведенное с 1996 по 2004 г. в 10 странах Европы (Бельгия, Чешская Республика, Англия, Финляндия, Германия, Италия, Литва, Мальта, Румыния и Словакия) показало, что большинство детей и лиц молодого возраста не имеют анти-НАV IgG [20]. Наибольшая восприимчивость к ВГА была выявлена среди населения Финляндии, где более 80% лиц моложе 50 лет не имели анти-НАV IgG, а наименьшая – в Румынии, где доля восприимчивых к ВГА составляет 42% лиц моложе 30 лет и лишь 6% лиц старше 30 лет. В остальных странах восприимчивость к ВГА у лиц моложе 30 лет и старше 30 лет составила 70–94 и 26–71% соответственно. Средний возраст инфицирования ВГА в Румынии (10 лет) был существенно ниже такового в остальных странах (от 35 до 56 лет).

Низкий уровень коллективного иммунитета против ВГА отмечается и в других странах Европы [21, 23, 28], что на фоне высокого уровня санитарно-коммунального благополучия обуславливает специфические для данной территории характер и частоту возникновения вспышек ГА. Среди 31 описанной в научной литературе вспышки ГА, которые произошли в Европе в период с 2001 по 2010 г., в 15 вспышках имел место контактно-бытовой путь передачи возбудителя, в 11 – пищевой, в 2 – водный и в 3 вспышках наблюдался смешанный характер распространения инфекции (парентеральным путем среди потребителей инъекционных наркотиков и контактно-бытовым

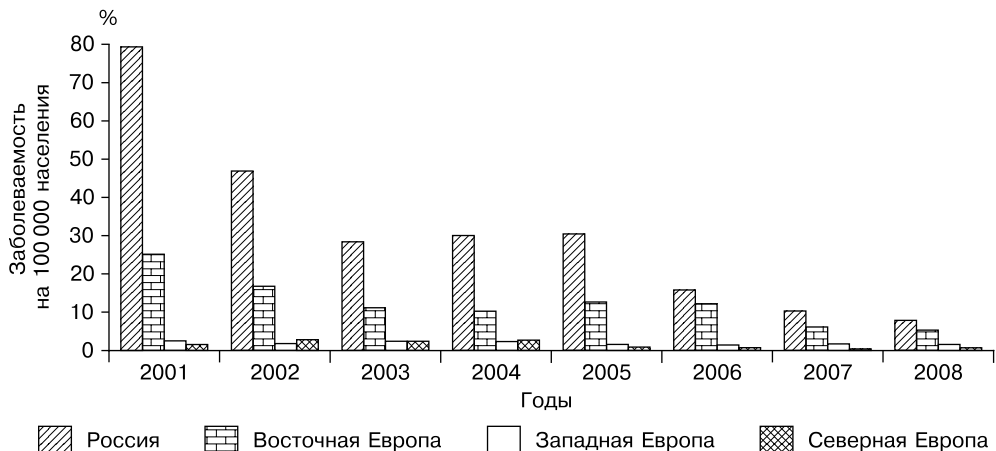


Рис. 2. Заболеваемость ГА в России и странах Европы с 2001 по 2008 г.

Статистической достоверности различий показателей заболеваемости в России и Восточной Европе с помощью критерия Манна–Уитни не выявлено ($p = 0,059$).

путем – среди населения с низким уровнем доходов). Общее число пострадавших при вспышках составило более 8600 человек.

Характерной особенностью вспышек с контактно-бытовым путем передачи возбудителя является то, что большинство из них (8) было зарегистрировано среди мужчин-гомосексуалистов в странах Западной и Северной Европы. Проведенные молекулярно-эпидемиологические исследования показывают, что все штаммы ВГА, выделенные от данной категории заболевших в Дании, Германии, Нидерландах, Норвегии, Испании, Швеции и Великобритании с 1997 по 2005 г., относятся к генотипу IA и являются генетически близкородственными [26].

Вспышки ГА в большинстве случаев были вызваны генотипом IA ВГА. Однако описаны вспышки, вызванные генотипом IB, как, например, в Нидерландах в январе–феврале 2010 г., когда по результатам исследования случай-контроль фактором передачи вируса были признаны полусушеные помидоры в масле [24]. В целом анализ молекулярно-генетического разнообразия ВГА в странах Европы показал, что доминирующим генотипом в большинстве стран является генотип IA, менее распространены генотипы IB и IIIA.

Заболееваемость ГА в России, так же как и в Восточной Европе, в последние годы характеризуется выраженной тенденцией к снижению (рис. 2). Разница между показателями в 2001 г. (79,4 на 100 000 населения), когда был зафиксирован последний значимый в РФ подъем заболеваемости ГА, и в 2008 г. (8,14 на 100 000 населения) составила 9,8 раза, что приближает нашу страну к уровням заболеваемости в Восточно-Европейском регионе. В последующие 2 года заболеваемость ГА в России еще более сократилась, достигнув в 2010 г. самых низких значений за последние 50 лет наблюдения – 6,3 на 100 000 населения. При этом качество специфической лабораторной диагностики ГА в стране в последние годы находится на достаточно высоком уровне. По данным управлений Роспотребнадзора, в субъектах РФ в 2010 г. диагноз ГА был подтвержден лабораторно (обнаружением в сыворотке крови иммуноглобулинов класса М к ВГА) в 95,1% случаев. Для сравнения – в 1997 г. обнаружением специфического маркера подтверждено только 28% случаев заболевания.

На протяжении многих лет территория России характеризуется выраженными различиями интенсивности эпидемического процесса ГА. Это обусловлено совокупностью демографических, экономических, организационных и других социальных факторов: численностью и возрастной структурой населения, уровнем санитарно-коммунального благоустройства, активностью миграционных процессов, уровнем развития здравоохранения, соблюдением санитарно-противоэпидемического режима в детских и образовательных организациях, на пищевых предприятиях, общим уровнем санитарной культуры населения, а также реализацией в некоторых регионах программ вакцинопрофилактики.

Наименее благополучным по ГА федеральным

округом является Северо-Кавказский, где показатель заболеваемости в 2010 г. (13,8 на 100 000 населения) превысил показатель по РФ более чем в 2 раза, а среднепятилетний показатель с 2006 по 2010 г. превысил среднепятилетний показатель в целом по РФ в 3 раза (29,18 и 9,54 на 100 000 населения соответственно). В других федеральных округах показатели заболеваемости незначительно отличаются от показателей по стране в целом (рис. 3).

Неравномерность территориального распределения заболеваемости ГА наблюдается также и в пределах федеральных округов. Например, на территории Северо-Западного федерального округа, где показатель заболеваемости ГА в 2010 г. составил 4,04 на 100 000 населения, случаев заболевания в Ненецком автономном округе за указанный год зарегистрировано не было, тогда как в Ленинградской области показатель заболеваемости составил 5,3 на 100 000 населения, превысив средний по округу.

В некоторых субъектах РФ показатели заболеваемости ГА в 2010 г. значительно превышали среднероссийский уровень: от 2 раз в Рязанской области и Республике Дагестан (12,9 на 100 000 населения) до 8 раз в Чеченской Республике (49,2) и до 22 раз в Республике Тыва (137,9). Республика Тыва на протяжении многих лет является одним из наиболее неблагополучных по ГА субъектов РФ.

Анализ данных по заболеваемости ГА в 11 возрастных группах населения, представленных Управлениями Роспотребнадзора в субъектах РФ, показывает, что наибольшие показатели в 2010 г. зарегистрированы среди детей в возрасте 3–6, 7–10 и 11–14 лет и находятся на одном уровне – 13,2–13,3 на 100 000 населения (рис. 4). В старших возрастных группах –

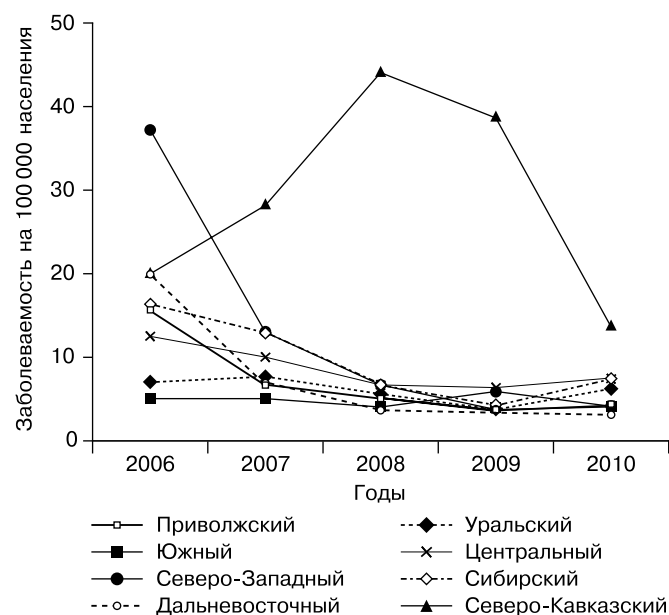


Рис. 3. Заболеваемость ГА в федеральных округах России с 2006 по 2010 г. Для Северо-Кавказского федерального округа (СКФО), образованного только в 2010 г., показатели заболеваемости рассчитаны с 2006 г. на основании данных субъектов, входящих в его состав.

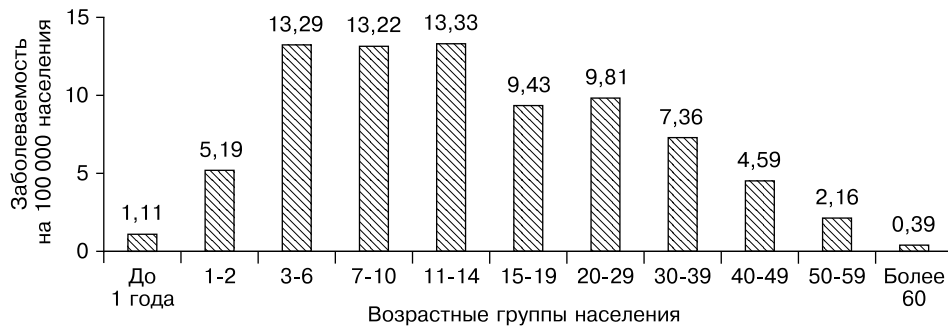


Рис. 4. Заболеваемость ГА в различных возрастных группах населения России в 2010 г. (по данным управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ).

15–19, 20–29 и 30–39 лет – показатели были ниже и составили 9,43, 9,81 и 7,36 на 100 000 населения соответственно. Однако удельный вес взрослых в возрасте 20–29 лет в структуре заболевших ГА является наибольшим (26,8%) и превышает общий удельный вес детей в возрастных группах 3–6 лет (8,9%), 7–10 лет (8,2%) и 11–14 лет (8,3%), составляющий 25,4%. Более высокие показатели заболеваемости детей 3–14 лет обусловлены меньшей численностью данной возрастной группы (16 млн человек) по сравнению с группой 20–29 лет (24,5 млн человек), поскольку число случаев заболевания отличается незначительно – 2123 и 2231 соответственно.

Наблюдаемое в последние годы снижение заболеваемости ГА по стране в целом приводит к увеличению числа лиц, восприимчивых к ВГА, о чем свидетельствуют результаты исследований коллективного иммунитета к ВГА в ряде городов европейской части России [2, 5].

Для выявления частоты встречаемости анти-HAV IgG среди мужчин и женщин в разных возрастных группах населения Москвы в Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора проведено обследование 13 045 здоровых лиц и лиц с различной соматической патологией в период с 2003 по 2011 г.

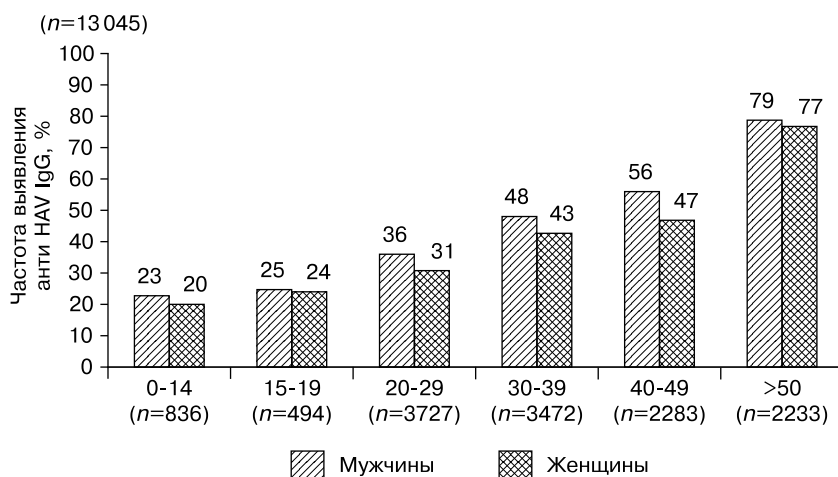


Рис. 5. Частота выявления анти-HAV IgG в различных возрастных и половых группах населения Москвы с 2003 по 2011 г.

Статистическая достоверность различий между всеми возрастными и половыми группами определена с помощью критерия χ^2 ($p < 0,001$).

Количество обследованных женщин (52,4%) незначительно превышало количество мужчин (47,6%).

В целом частота встречаемости анти-HAV IgG среди населения Москвы составила 46,4%. У лиц моложе 30 лет антитела к ВГА выявлялись в 3 раза реже (25,6%), чем у лиц старше 30 лет (74,4%). Среди мужчин анти-HAV IgG выявлялись чаще, чем среди женщин – 48,3 и 44,6% соответственно.

Наиболее восприимчивой к ВГА возрастной группой были дети до 14 лет, где частота встречаемости анти-HAV IgG составляла у мальчиков 23%, а у девочек 20% (рис. 5). В каждой последующей возрастной группе частота выявления антител возрастала на 2–12%, а в группе старше 50 лет, где анти-HAV IgG обнаружена у 79% мужчин и 77% женщин, рост по сравнению с группой 40–49 лет составил более 20%. Распространенность анти-HAV IgG во всех возрастных группах была достоверно выше среди мужской части населения.

Высокая доля молодых людей, восприимчивых к ВГА, а также тенденция к снижению иммунной прослойки среди населения Европейской части России в целом создает предпосылки возникновения вспышек заболевания с вовлечением большого числа пострадавших. С 2006 по 2010 г. в стране зарегистрировано 330 вспышек ГА, в которых пострадало 5053 человека (по данным форм отраслевого статистического наблюдения № 23-09 “Сведения о вспышках инфекционных заболеваний”). Несмотря на трехкратное снижение общего количества вспышек в течение указанного периода (со 103 в 2006 г. до 36 в 2010 г.), в 2010 г. зарегистрировано самое большое за последние 5 лет число пострадавших при вспышках – 1283 человека. Наиболее крупные вспышки среди населения в 2010 г. зарегистрированы в Москве, Омской, Свердловской, Московской, Челябинской, Тамбовской областях и обусловлены действием преимущественно водного и пищевого факторов передачи инфекции.

Постоянная регистрация водных вспышек, в том числе таких крупных, как в Нижнем Новгороде в 2005 г., свидетельствует о том, что во многих регионах страны существуют серьезные проблемы с обеспечением населения доброкачественной питьевой водой. В ряде территорий на водный путь передачи приходится до 70% случаев заболевания ГА.

Как было отмечено на коллегии Роспотребнадзора (июнь 2011 г.), посвященной проблеме совершенствования эпидемиологического надзора и мер профилактики вирусных гепатитов в стране, эксплуатация устаревших и изношенных

очистных сооружений, слабая защищенность водоносных горизонтов, отсутствие правильно обустроенных зон санитарной охраны, плохое техническое состояние водопроводов и канализационных сооружений остается проблемой для многих субъектов Российской Федерации.

Недостаточный уровень обеспечения населения доброкачественной питьевой водой подтверждается высокой долей проб воды из распределительных сетей, не соответствующих требованиям санитарных правил и норм по микробиологическим показателям. По данным форм федерального статистического наблюдения № 18 «Сведения о санитарном состоянии субъекта Российской Федерации», с 2007 по 2010 г. доля таких проб составляла 5,1–5,8%.

При расследовании крупной водной вспышки ГА в Нижнем Новгороде (2005) и пищевой вспышки в Санкт-Петербурге (2005) с использованием молекулярно-биологических методов выявлены штаммы ВГА генотипа IA [6, 7]. Изучение рядом отечественных авторов генетического разнообразия ВГА в разных регионах России показало доминирование на всех изучаемых территориях генотипа IA [3, 4, 9]. Доля генотипов IIIA и IB была значительно меньше.

Специалистами Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с 2005 г. осуществляется мониторинг за циркулирующими генотипами, субтипами и штаммами ВГА на территории России и стран СНГ. В результате исследования более чем 300 штаммов ВГА с 2005 по 2010 г. на территории 25 субъектов РФ (8 федеральных округов) были выявлены генотипы IA, IB и IIIA. В целом по стране в структуре генотипов доминировал генотип IA, к которому относились более 70% штаммов. Менее распространенным генотипом был IIIA, а генотип IB выявлен только в 5 случаях, которые носили завозной характер. Единственной территорией, где доминировал генотип IIIA, была Республика Саха (Якутия). Большинство штаммов, выявленных в ходе расследования 20 вспышек ГА в 2005–2010 гг., также относились к генотипу IA. В 5 вспышках были выявлены штаммы, принадлежавшие только к генотипу IIIA.

Учитывая современные особенности эпидемического процесса ГА в России, основными направлениями деятельности по профилактике гепатита А являются повышение уровня санитарно-коммунального благоустройства территорий страны, в первую очередь путем обеспечения населения безопасной в эпидемическом отношении питьевой водой, требование строгого соблюдения санитарно-противоэпидемического режима на эпидемиологически значимых объектах, повышение уровня санитарной культуры населения и вакцинопрофилактика.

Согласно рекомендациям ВОЗ, при планировании программ вакцинации против ГА необходимо проведение тщательной оценки ожидаемой выгоды по отношению к затратам с учетом долгосрочной эпидемиологической эффективности различных стратегий профилактики ГА при данном уровне распространенности инфекции. Массовая вакцинопрофилактика рекомендуется в настоящее время для стран

со средним уровнем распространенности. Для стран с низкой распространенностью ГА более эффективной стратегией считается вакцинация групп риска, тогда как для стран с высокой распространенностью широкомасштабная вакцинопрофилактика не рекомендуется [17].

К настоящему времени в ряде стран мира накоплен значительный опыт внедрения программ массовой вакцинопрофилактики ГА. Так, с 1999 г. в США была введена вакцинация детей в 17 штатах с уровнем заболеваемости выше 10 на 100 000 населения, а с 2006 г. проводится на всей территории страны детям в возрасте 1 года (12–23 мес) двукратно с интервалом не менее 6 мес [12]. Такая стратегия оказалась высокоэффективной и за период с 1995 по 2006 г. привела к снижению заболеваемости ГА в США на 90%, до 1,2 случая на 100 000 населения.

Успешность широкомасштабной вакцинации детей была продемонстрирована и в других странах. Массовая вакцинация детей 1,5–2 лет в Израиле с 1999 г. позволила снизить уровень заболеваемости ГА с 50,4 случая на 100 000 населения (1993–1998) до 2,2–2,5 случая (2002–2004). В Европе вакцинация против ГА рекомендована только в группах риска (лица, выезжающие в эндемичные по ГА страны, гомосексуалисты) и при ликвидации вспышек (контактные лица). Программы массовой вакцинопрофилактики использовались лишь в отдельных областях Италии и Испании. Так, в Пулье (провинция в южной Италии) с 1998 г. была введена массовая вакцинация детей в возрасте 12–24 мес и 12-летних подростков. За 10 лет реализации такой программы заболеваемость в этой провинции снизилась со 130 до 1,5 случая на 100 000 населения [22]. Вакцинация 12-летних подростков в Каталонии (Испания), начатая в 1998 г., позволила снизить заболеваемость с 8,3 до 4,3 случая на 100 000 населения [13].

В России вакцинация против ГА входит в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а в ряде территорий введена в региональные календари прививок для детского населения. Значительные успехи достигнуты в Свердловской области, где с 2003 г. вакцинируются все дети в возрасте 6–7 лет, при этом заболеваемость снизилась с 60,6 (2000) до 5,6 (2007) на 100 000 населения. В некоторых других регионах (Москва, Краснодарский, Пермский, Красноярский края и др.) также начаты программы вакцинации отдельных групп детского населения [10].

Большой опыт вакцинопрофилактики ГА с использованием различных вакцин накоплен в коллективах военнослужащих Вооруженных сил РФ. Результаты многолетних наблюдений в данных коллективах показали, что наибольшая скорость формирования иммунного ответа, его напряженность и длительность были характерны для вакцины Аваксим («Санофи Пастер», Франция). Средние геометрические титров антител через 14 дней были почти в 7 раз выше у лиц, вакцинированных Аваксимом, по сравнению с лицами, привитыми другими вакцинами [1]. Аналогичные данные были получены и при использовании этой вакцины у детей [11, 25].

Экономические оценки целесообразности массовой вакцинации детей против ГА в странах со средним уровнем распространенности инфекции, проведенные в Израиле, Аргентине и Чили, показали, что затраты на такие программы не превышают достигаемых с их помощью благоприятных эффектов [14, 16, 27].

Таким образом, отличия в проявлениях эпидемического процесса ГА в России и Европе определяют различные подходы к профилактике этой инфекции. Для большинства стран Европейского региона характерны низкий уровень заболеваемости ГА, высокая доля восприимчивого к ВГА населения и небольшое количество вспышек, преимущественно с контактно-бытовым и пищевым путями передачи возбудителя, что обусловлено доступностью доброкачественной питьевой воды, высоким уровнем коммунального благоустройства территорий и санитарно-гигиенических условий проживания населения. В таких условиях использование вакцинопрофилактики ГА для защиты групп риска и ликвидации вспышек, регламентированное в календарях профилактических прививок многих стран Европы, оправдано в качестве ведущего направления профилактики этой инфекции.

В Российской Федерации наблюдаемое в последние годы снижение активности эпидемического процесса ГА приближает нашу страну по уровню заболеваемости к странам Европы. Однако снижение иммунной прослойки населения на фоне низкого уровня коммунального благоустройства многих территорий и санитарно-гигиенических условий проживания на них населения создает предпосылки к возникновению большого количества водных и пищевых вспышек ГА, что подтверждается данными статистики. В связи с этим основными направлениями профилактики ГА в России являются кардинальное улучшение ситуации в области санитарно-коммунального благоустройства территорий в сочетании с вакцинацией. Необходимо использовать опыт включения в региональные календари профилактических прививок вакцинации против ГА, а по мнению Главного государственного санитарного врача России Г. Г. Онищенко, “есть необходимость рассмотреть вопрос о переводе вакцинации против гепатита А из календаря по эпидпоказаниям в национальный календарь” [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В. Г., Огарков П. И., Коротченко С. И. и др. Иммунопрофилактика гепатита А в организованных коллективах военнослужащих // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 3. – С. 75–80.
2. Быстрова Т. Н., Ефимов Е. И. Эволюция эпидемического процесса, стратегия и тактика вакцинопрофилактики гепатита А на территории крупного города средневропейской части России // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 3(58). – С. 82–86.
3. Жебрун А. Б., Мукомолов С. Л., Нарвская О. В. Генотипирование и молекулярное маркирование бактерий и вирусов в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями // Журн. микробиол. – 2011. – № 4. – С. 28–36.
4. Кочнева Г. В., Гражданцева А. А., Сиволобова Г. Ф. и др. Этиология острых гепатитов и генотипическое разнообразие вирусов гепатитов А, В, С и Е в трех регионах Сибири // Инфекц. бол. – 2005. – Т 3, № 5. – С. 26–31.
5. Мукомолов С. Л., Сталевская А. В., Железнова Н. В. и др. Сероэпидемиология вирусного гепатита А в Санкт-Петербурге в 2009 г. // Журн. микробиол. – 2010. – № 5. – С. 15–20.
6. Мукомолов С. Л., Парков О. В., Давидкин И. И. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вспышки гепатита А среди работников сети продовольственных магазинов // Журн. микробиол. – 2008. – № 4. – С. 42–45.
7. Онищенко Г. Г., Шахгильдян И. В., Петров Е. Ю. и др. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2007. – № 3. – С. 4–9.
8. Онищенко Г. Г. Жить по календарю // Рос. газета. – 2009. – № 4943 (119).
9. Попова О. Е., Кюрегян К. К., Ильченко Л. Ю. и др. Эпидемиологический и молекулярно-биологический анализ причин подъема заболеваемости гепатитом А в Республике Тыва в 2008 году // Журн. микробиол. – 2010. – № 3. – С. 23–26.
10. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Ершова О. Н. и др. Современная стратегия контроля за гепатитом А: опыт проведения плановой вакцинации в рамках регионального календаря профилактических прививок // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 2. – С. 51–55.
11. Abarca K., Ibanez I., Perret C. et al. Immunogenicity, safety, and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children // Int. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 270–277.
12. Centers for Disease Control (CDC). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // Morbid. Mortal. Wkly Rep. – 2006. – Vol. 55, N RR-7. – P. 1–23.
13. Dominguez A., Oviedo M., Carmona G. et al. Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain // J. Viral Hepat. – 2008. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 51–56.
14. Ellis A., Rüttimann R. W., Jacobs R. J. et al. Cost-effectiveness of childhood hepatitis A vaccination in Argentina: a second dose is warranted // Rev. Panam. Salud. Publ. – 2007. – Vol. 2, N 6. – P. 345–356.
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. – Stockholm, 2008.
16. Ginsber G. M., Slater P. E., Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide infant immunization programme against hepatitis A in an area of intermediate endemicity // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 34, N 1. – P. 92–99.
17. Hepatitis A vaccines. WHO Position Paper. // Wkly Epidemiol. Rec. – 2000. – Vol. 75, N 5. – P. 37–44.
18. Jacobsen K. H., Koopman J. S. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns // Int. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 34. – P. 600–609.
19. Jacobsen K. H., Wiersma S. T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, N 41. – P. 6653–6657.
20. Kurkela S., Pebody R., Kafatos G. et al. Comparative hepatitis A seroepidemiology in 10 European countries // Epidemiol. and Infect. – 2012. – Vol. 25. – P. 1–10.
21. Kyrcia A., Tragiannidis A., Cassimos D. et al. Seroepidemiology of hepatitis A among Greek children indicates that the virus is still prevalent: Implications for universal vaccination // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 81, N 4. – P. 582–587.
22. Martinelli D., Bitetto L., Tafuri S. et al. Control of hepatitis A by universal vaccination of children and adolescents: an achieved goal or a deferred appointment? // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, N 41. – P. 6783–6788.
23. Mossong J. et al. Seroepidemiology of hepatitis A and hepatitis B virus in Luxembourg // Epidemiol. and Infect. – 2006. – Vol. 134. – P. 808–813.
24. Pettrignani M., Harms M., Verhoef L. et al. Update: a food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010 // Euro Surveill. – 2010. – Vol. 15, N 20. – pii: 19 572.
25. Soysal A., Gokce I., Pehlivan T. et al. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaqta 25 or Havrix 720 in children in Turkey // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166, N 6. – P. 533–539.
26. Stene-Johansen K., Tjon G., Schreiber E. et al. Molecular epidemiological studies show that hepatitis A virus is endemic among active

- homosexual men in Europe // J. Med. Virol. – 2007. – Vol. 79, N 4. – P. 356–365.
27. Valenzuela M. T., Jacobs R. J., Arteaga O. et al. Cost-effectiveness of universal childhood hepatitis A vaccination in Chile // Vaccine. – 2005. – Vol. 23, N 32. – P. 4110–4119.
28. Verhoef L., Boot H. J., Koopmans M. et al. Changing risk profile of hepatitis A in The Netherlands: a comparison of seroprevalence in 1995–1996 and 2006–2007 // Epidemiol. and Infect. – 2011. – Vol. 139, N 8. – P. 1172–1180.
29. WHO Fact sheet # 328: Hepatitis A. May 2008. Web March 07 2012. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>>.

Поступила 12.03.12

Сведения об авторах:

Пименов Николай Николаевич, аспирант ЦНИИЭ, e-mail: n.pimenov@mail.ru; **Карандашова Инга Вадимовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИЭ, e-mail: inga.karandashova@pcr.ru; **Комарова Светлана Васильевна**, науч. сотр. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИЭ, e-mail: komarova@pcr.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.34-002.1-022.6-036.1/.2:618.3

Н. М. Грачева¹, Н. А. Малышев², А. А. Аваков¹, О. С. Партин¹, А. И. Соловьева¹, Н. Р. Шакарян²**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

¹ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; ²ГКУЗ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения, 125367, Москва, Волоколамское ш., 63

В статье представлены клинические особенности течения норовирусной инфекции у 65 обследованных беременных женщин в различные сроки беременности. Среди больных преобладали среднетяжелые формы болезни. Дана характеристика клинического течения, его особенности, выявленные у беременных, и комплексного лечения.

Ключевые слова: беременные, норовирусная инфекция, клиника, комплексное лечение

N. M. Gracheva¹, N. A. Malyshev², A. A. Avakov¹, O. S. Partin¹, A. I. Solovyeva¹, N. R. Shakaryan²

THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NOROVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN

¹G. N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and Peoples Welfare, Moscow, 10, Admiral Makarov Str., Moscow 125212; ²State public institution of Health care "Clinical Hospital of Infectious Diseases No 1" of Department of health care of Moscow, 63, Volokolamskoe highway, Moscow 125367

The clinical features of the course of norovirus infection at various terms of pregnancy in 65 examined women are presented in the article. In all patients moderate forms of disease prevailed. A characteristic of the clinical course, its peculiarities revealed in gravaida, and complex therapy of norovirus infection are described.

Key words: pregnancy, norovirus infection, clinical picture, complex therapy.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают важное место в заболеваемости в мире. Только в Москве, по данным Департамента здравоохранения за 2011 г., общее количество ОКИ составило 47 083 случая, причем большая часть, а именно 40 896 случаев, неустановленной этиологии. Среди ОКИ установленной этиологии вирусные диареи представлены ротавирусным гастроэнтеритом – 4550 случаев, норовирусной инфекцией – 106 случаев (введена в форму государственного статистического наблюдения с 2008 г.) и энтеровирусной инфекцией – 382 случая, что в общей сумме составляет 10,7%. Такой низкий процент диагностики ОКИ вирусной природы в наших стационарах связан, очевидно, с недостаточной осведомленностью врачей о клинико-лабораторной особенности течения вирусных диарей и недостатком необходимых тест-систем для проведения лабораторного подтверждения диа-

гноза. Данная ситуация свидетельствует также о необходимости внедрения современных методик в деятельность лабораторий и повышения заинтересованности лечебно-профилактических учреждений в проведении диагностических исследований [3]. В то же время, по данным ВОЗ, считается, что около 70% всех ОКИ имеют вирусное происхождение и только 30% – бактериальную природу. ОКИ вирусной этиологии, по данным разных авторов, могут вызываться различными вирусами: ротавирусами, семейством калицивирусов (в том числе норовирусами и саповирусами), энтеровирусами, астровирусами, аденовирусами, коронавирусами, группой недифференцированных вирусов.

В настоящее время особое внимание уделяется изучению калицивирусной инфекции в связи с широкой ее распространенностью, однако клинические особенности последней изучены недостаточно. Известно, что калицивирусная инфекция представляет большую опасность для больных групп риска: ослабленных людей, детей раннего возраста, лиц старших возрастных групп, среди которых описаны

Для корреспонденции: Грачева Нина Михайловна, доктор мед. наук, проф., руководитель клинического отдела Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского

случаи летальных исходов [5]. Можно также отнести к этой группе и беременных ввиду целого ряда изменений, происходящих в организме в этот период, приводящих к временному снижению иммунитета. Так, установлено, что в период беременности увеличивается продукция кортикостероидов, повышается содержание эстрогенов и прогестерона, начинает циркулировать хорионический гонадотропин, что способствует развитию иммуносупрессии. Известно также, что во II триместре беременности снижается защитное действие системы интерфероногенеза. Упомянутые изменения иммунологической реактивности организма способствуют повышению восприимчивости беременной женщины к инфекциям. В доступной нам литературе имеются лишь единичные указания в отношении особенностей течения ОРВИ у беременных [2]. В то же время особенности течения калицивирусной инфекции у беременных практически не изучены. Не изучен также вопрос о влиянии калицивирусов на течение беременности и ее исход.

Целью настоящей работы являлось изучение клинко-эпидемиологических особенностей течения норовирусной инфекции у беременных женщин.

Материалы и методы

В период подъема заболеваемости (январь–май) нами была обследована 251 беременная женщина, поступившая в стационар с кишечным синдромом в сроки от 7 до 40 нед. У 65 беременных при проведенных вирусологических исследованиях в фекалиях были обнаружены норовирусы (25,9%), что с учетом клинической картины заболевания позволило поставить диагноз норовирусной инфекции. В большинстве случаев (45,8%) беременные женщины были в возрасте 25–30 лет. Распределение наблюдавшихся беременных женщин по срокам беременности было следующим: преобладали пациентки со сроками беременности 20–30 нед (23 случая) и 30–40 нед (22 случая), в то время как со сроками 11–20 нед – 15 случаев, до 10 нед – 5 случаев.

Для обнаружения норовирусов в копрофильтрах больных нами использовался метод ИФА (тест-система Ridascreen Norwalk – like virus). Положительными считались результаты, превышающие показатель 0,33 ед. оптической плотности (ед. опт. пл.).

Результаты и обсуждение

Как показали проведенные нами совместные наблюдения врачей-инфекционистов и акушеро-гинекологов за 251 беременной женщиной, госпитализированной в акушерское отделение ИКБ № 1 с кишечным синдромом, у 65 из них в фекалиях были обнаружены норовирусы (25,9%). При этом пик заболеваемости пришелся на февраль (35,8%). В январе процент заболеваемости составлял 27,3%. В весенние месяцы наблюдалось постепенное снижение заболеваемости: март – 27,2%, апрель – 17,6%, май – 18,2%. Необходимо отметить при этом, что 48% беременных женщин, больных норовирусным гастроэнтеритом, имели контакты с больными род-

ственниками в своих семьях, в основном с детьми, у которых наблюдались симптомы кишечной инфекции, что указывает на широкое распространение норовирусной инфекции в семьях.

Как показали проведенные нами наблюдения, в клинической картине заболевания ведущими являлись синдромы гастроэнтерита и интоксикации. Синдром гастроэнтерита характеризовался развитием диареи, появлением урчания и болей в животе, тошнотой и рвотой. Синдром интоксикации выражался слабостью, лихорадочной реакцией, головной болью, головокружением.

Подробная характеристика клинического течения норовирусной инфекции у наблюдавшихся беременных представлена в таблице.

Как следует из таблицы, ведущими симптомами по своей выраженности и продолжительности являлись диарея в сочетании с тошнотой и рвотой (наблюдались у 95,8 и 91,6% больных соответственно). При этом обращает на себя внимание, что кратность рвоты в течение суток зачастую превышала частоту дефекаций. Степень выраженности этих симптомов и определяла тяжесть течения заболевания, поскольку другие симптомы, такие как лихорадка, хотя и встречались довольно часто (83,3%), но в большинстве случаев не достигали высоких показателей и были кратковременными – 1–2 дня. То же самое можно отметить и в отношении болевого синдрома, который встречался в 62,5% случаев. При этом боли не носили интенсивного характера, в основном локализовались в эпигастрии и быстро стихали (продолжительность болей в течение 1 сут – 60%).

Обращает на себя внимание, что почти у 1/3 пациенток наряду с синдромом интоксикации и кишечными явлениями отмечались умеренно выраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. При этом имели место такие симптомы, как заложенность носа, насморк, сухой кашель, боли в горле. При осмотре в отдельных случаях наблюдалась гиперемия слизистых оболочек мягкого неба и задней стенки глотки. Продолжительность катаральных явлений чаще составляла 3–4 дня.

Кроме того, в остром периоде заболевания нами выявлены следующие показатели гемограммы, в частности довольно высокая частота нейтрофилеза и ускоренная СОЭ, что, с наибольшей вероятностью, можно было связать с норовирусной инфекцией, так как при стихании патологических изменений данные гемограммы приходили в норму. В то же время в отдельных случаях эти изменения могли также быть обусловлены и беременностью.

В соответствии со степенью выраженности и продолжительностью указанных симптомов тяжесть течения заболеваний была расценена как среднетяжелая у 70,8% больных и легкая – у 29,2%.

Никаких отклонений в акушерско-гинекологическом статусе при осмотре акушером у наблюдавшихся женщин выявить не удалось, что позволило считать имевшиеся клинические проявления и тяжесть заболевания с учетом сроков беременности обусловленными присоединением норовирусной инфекции.

Характеристика основных клинических показателей при норовирусной инфекции у беременных женщин

Показатель	Доля, %
Дисфункция кишечника	95,8
в том числе водянистый стул	52,2
кашицеобразный стул	47,8
Средняя продолжительность дисфункции кишечника, число дней:	
1	30,5
2	43,5
3	13,0
4	8,7
5	4,3
Максимальная кратность стула, в сутки:	
1–2	47,8
до 5	26,1
6–10	21,7
до 15–20	4,4
Тошнота	91,6
Рвота	91,6
Максимальная кратность рвоты, в сутки:	
1–2	4,5
до 5	22,7
6–10	50,0
11–15	9,0
16–20	13,8
Боли в животе	62,5
в эпигастрии	73,3
в околопупочной области	6,6
диффузные	6,6
в нижней половине живота	26,6
Продолжительность болевого синдрома, дни:	
1	60,0
2	26,6
3	13,4
Урчание в животе	33,3
Вздутие живота	4,2
Лихорадка	83,3
субфебрильная	25
до 38°C	70,0
свыше 38°C	5,0
Длительность лихорадки, число дней	
1	55,0
2	40,0
3	5,0
Озноб	45,8
Слабость	95,8
Головная боль	33,3
Головокружение	16,6
Катаральные явления	29,2
Характеристика гемограммы:	
лейкоцитоз	54,2
нормоцитоз	45,8
нейтрофилез	87,5
ускоренная СОЭ	83,3
нормальная СОЭ	16,7

Как следует из вышеизложенного, при норовирусной инфекции нет симптомов, абсолютно патогномичных для данного заболевания, что согласуется с имеющимися данными литературы [1, 4]. Наиболее часто у наших беременных больных приходилось проводить дифференциальную диагностику с ротавирусным гастроэнтеритом. Обращает на себя внимание то, что у больных ротавирусным гастроэнтеритом в клинической картине преобладают явления гастроэнтерита, а при норовирусной инфекции относительно чаще наблюдается гастритическая форма заболевания, проявляющаяся тошнотой и многократной рвотой. При ротавирусном гастроэнтерите более выражен болевой синдром с локализацией болей в области пупка или по всему животу, стул в типичных случаях кашицеобразный или водянистый, имеет характерный желто-оранжевый цвет, в то время как при норовирусной инфекции болевой синдром выражен слабее и может совсем отсутствовать, а водянистый или кашицеобразный стул может иметь обычную окраску. Также обращает на себя внимание, что у больных с ротавирусным гастроэнтеритом чаще отмечается метеоризм и урчание в животе, часто громкое и слышимое даже на расстоянии, в то время как при норовирусной инфекции эти симптомы менее выражены и встречаются значительно реже.

Синдром интоксикации при ротавирусном гастроэнтерите является более выраженным, чем при норовирусной инфекции: лихорадка может достигать высоких цифр – до 39–40°C, имеет место резкая общая слабость, не коррелирующая с выраженностью диарейного синдрома. Норовирусная инфекция протекает с менее выраженной слабостью и более низкими цифрами температурной реакции.

Кроме клинических признаков поражения ЖКТ, для ротавирусного гастроэнтерита характерным также является наличие катарального синдрома, наблюдающегося приблизительно в 50% случаев. При норовирусной инфекции катаральные явления встречаются реже и менее выражены.

Считается, что для вирусных заболеваний со стороны гемограммы характерны лейкопения, лимфоцитоз и нормальные показатели СОЭ, что обычно используется врачами, особенно у детей, для дифференциально-диагностических целей. В то же время, как показали проведенные нами исследования у взрослых, при вирусных ОКИ, как ротавирусной, так и норовирусной природы, с высокой частотой отмечаются лейкоцитоз, нейтрофилез и ускоренная СОЭ. В периоде реконвалесценции картина крови обычно нормализуется полностью.

До настоящего времени не существует препаратов, обладающих специфическим действием на норовирусы, поэтому у наблюдаемых нами беременных женщин проводилась комплексная патогенетическая терапия.

Основными ее целями являлись борьба с дегидратацией и интоксикацией, степень выраженности которых определяла тяжесть течения данного заболевания.

Всем беременным проводилась регидратационная терапия, характер и объем которой определялись

степенью дегидратации, коррелирующей с тяжестью течения заболевания. При эксикозе I степени назначалась пероральная регидратационная терапия с использованием растворов, аналогичных по составу существующим средствам пероральной регидратации (глюкосолан, регидрон и др.). При более выраженной дегидратации II–III степени использовалась комбинированная парентеральная и пероральная регидратация. Для парентеральной регидратации применялись растворы дисоль, трисоль, квартасоль и др.

Современные представления о патогенезе диарейного синдрома при вирусных кишечных инфекциях, при которых особенно страдает тонкий кишечник, обуславливают назначение диеты, а также средств, способствующих нормализации функции пищеварительного тракта. В частности, не рекомендуется включать в острый период заболевания в пищевой рацион больных молоко и молочные продукты, пища должна быть механически щадящей. Это соответствует диете ЩД (б/м) – вариант диеты с механическим и химическим щажением (без молока). Представляется целесообразным, что подобную диету необходимо поддерживать в течение всего периода реконвалесценции. В острый период необходимо назначать ферментные препараты (панкреатин, мезим-форте и др.), также следует использовать адсорбирующие и вяжущие средства, способствующие более быстрому формированию кала (смекта).

В стационаре всем беременным проводилось обследование на дисбактериоз. Явления дисбактериоза кишечника преимущественно I–II степени были обнаружены у всех пациентов, в связи с чем нами к проводимой терапии добавлялись пробиотические препараты. Наиболее целесообразно назначение лактосодержащих пробиотиков (линекс, лактобактерин и др.), учитывая, с одной стороны, широкий спектр их действия, а с другой – содержание лактазы в этих препаратах, способствующей купированию дисахаридазной недостаточности, которая отмечается у всех больных с вирусными диареями. Учитывая общепринятую длительность курсов лечения пробиотиками (2–3 нед), целесообразно рекомендовать больным продолжить лечение ими после выписки из стационара в амбулаторных условиях, что позволит также предотвратить в дальнейшем как возможные рецидивы заболевания, так и случаи повторных заражений. Как показали наши последующие наблюдения, ни в одном случае рецидивов заболевания или повторных заражений у беременных не отмечалось, также как и случаев заболеваний у членов семей.

Заключение

Таким образом, как показали проведенные нами наблюдения, клиническая картина норовирусной инфекции у беременных не имеет существенных отличий по сравнению с течением последней

в других группах населения. В период сезонного подъема заболеваемости частота выявления норовирусной инфекции у беременных, по нашим данным, составляет 25,9% от числа больных, поступивших в стационар с ОРЗ с кишечным синдромом. Ведущими симптомами в клинической картине заболевания являются синдромы гастроэнтерита и интоксикации, степень выраженности которых определяет тяжесть болезни. В наших наблюдениях преобладала среднетяжелая форма заболевания (у 70,8%) и легкая – у 29,2%, что, по-видимому, отражает особенности у наблюдаемого контингента (стационарные больные). При присоединении норовирусной инфекции нами не было выявлено никаких серьезных отрицательных изменений акушерского статуса.

Особенностью выявленных нами показателей гемограммы является относительно высокая частота нейтрофилии и ускоренной СОЭ.

Комплексная стандартная патогенетическая терапия, применяемая при ОКИ вирусной этиологии, позволяет быстро купировать симптомы интоксикации и дегидратации и способствует быстрому купированию клинических симптомов заболевания.

Дисбактериоз кишечника I–II степени обнаруживается у всех беременных, в связи с чем рекомендуется добавление в комплексную терапию пробиотических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А. В., Плоскирева А. А., Дорошина Е. А. и др. Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы // Инфекц. бол. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 100–105.
2. Михайлова Е. В., Салов И. А., Левин Д. Ю. и др. Особенности течения ОРВИ и гриппа А/Н1N1/2009 у беременных // Инфекц. бол. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 89–92.
3. Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 19 марта 2010 г. № 21 “О профилактике острых кишечных инфекций”. – М., 2010.
4. Сагалова О. И. Клинико-иммунологическая характеристика кишечных инфекций вирусной этиологии у взрослых: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010.
5. Mattner E., Sohr D., Hein A. et al. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 69–74.

Поступила 06.04.12

Сведения об авторах:

Малышев Николай Александрович, доктор мед. наук, проф., гл. врач Инфекционной клинической больницы № 1; **Аваков Александр Александрович**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отдела Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского; **Партин Олег Сергеевич**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отдела Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского; **Соловьева Алина Ивановна**, науч. сотр. клинического отдела Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.831.9-002-022:578.835.11-036.1

С. Н. Ешмолов, И. Г. Ситников, И. М. Мельникова

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ПО ДАННЫМ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ)

ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Проанализировано 152 случая энтеровирусного менингита у детей в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся на лечении в Инфекционной больнице Ярославля. Установлено доминирование среднетяжелых форм заболевания с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Сочетание с другими клиническими формами энтеровирусной инфекции встречалось редко, за исключением реактивного панкреатита. У больных асептическим менингитом в острой фазе болезни имел место дисбаланс цитокинового профиля за счет усиления продукции провоспалительных и уменьшения протективной роли противовоспалительных цитокинов. Несмотря на относительно благоприятное течение, сохранялся высокий риск формирования функциональных и органических нарушений со стороны ЦНС в периоде реконвалесценции, что создает условия для пересмотра и дополнения стандартных протоколов лечебных программ путем включения в них средств этиотропной направленности. Авторами разработаны схемы терапии и проведен анализ клинико-иммунологической эффективности препаратов с противовирусным и интерферогенным действием арбидола и амиксина в составе комплексной базисной терапии. Кроме того, проанализированы результаты диспансерного мониторинга реконвалесцентов через 3 мес после выписки из стационара. Полученные данные обосновывают необходимость и целесообразность включения этиотропных средств в стандарты базисной терапии энтеровирусных менингитов у детей.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, дети, клиника, противовирусная терапия, исходы

S. N. Eshmolov, I. G. Sitnikov, I. M. Melnikov

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ENTEROVIRAL MENINGITIS IN CHILDREN UNDER MODERN CONDITIONS, (ACCORDING TO THE DATA OF YAROSLAVL REGION)

Federal State Budget-Financed Institution of higher professional education "Yaroslavl State Medical Academy", 5, Revolutsionnaya str, Yaroslavl 150000

152 cases of enteroviral meningitis in children aged 3 to 17 years treated at the Infectious Diseases Hospital in Yaroslavl have been analyzed. The dominance of moderate forms of the disease with hypertension-hydrocephalic syndrome has been established. The combination with other clinical forms of enteroviral infection was rare, except for reactive pancreatitis. In patients with aseptic meningitis in the acute phase of illness an imbalance of cytokine profile due to increasing the production of proinflammatory and reduction of the protective role of anti-inflammatory cytokines took place. Despite the relatively favorable course, a high risk of developing functional and organic disorders of the nervous system in a period of convalescence maintained, which creates conditions for the revision and supplement the standard protocols of treatment programs by including in them medicines of etiotropic targeting. The authors have developed regimens and performed the analysis of clinical and immunological efficacy of drugs with antiviral and interferonogenic action - arbidol and amiksin - in the content of complex basic therapy. In addition, the results of outpatient monitoring of convalescents 3 months after discharge from hospital have been analyzed. These data justify the need and desirability of inclusion of etiotropic drugs in standards of the basic therapy of enteroviral meningitis in children.

Key words: enteroviral meningitis, children, clinical picture, antiviral therapy, outcomes.

Неуклонный рост в последние годы заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) создает во всем мире важную медико-социальную проблему, о чем свидетельствуют ежегодно регистрируемые на территории Российской Федерации и в других странах сезонные вспышки и эпидемические подъемы [1, 4, 7].

Оставаясь малоконтролируемой в практике здравоохранения, ЭВИ занимает одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС. Особенностью этой инфекции является вирусоносительство, постоянно обуславливающее возникновение спорадических форм и массовых заболеваний, которое, как и заболеваемость, наблюдается не только среди детей младшего и старшего возраста, но и среди взрослых [1].

Самым частым клиническим вариантом в структуре энтеровирусной инфекции является серозный

(асептический) менингит, на долю которого приходится до 70% всех нейроинфекций у детей. Однако воспалительный процесс в ЦНС часто не ограничивается менингеальными оболочками и может параллельно (или преимущественно) затрагивать и собственно вещество (паренхиму) головного мозга [9, 12, 14].

По данным управления Роспотребнадзора по Ярославской области, заболеваемость энтеровирусными инфекциями в Ярославле и области в 2010 г. выросла по сравнению с предыдущим годом в 3 раза – показатель составил 5,8 против 1,9 на 100 000 населения в 2009 г., в 2 раза был превышен средний показатель по РФ (2,9 на 100 000 населения) [6]. Максимальное число заболевших в Ярославской области наблюдалось в 2008 г. – 246 детей. В 2009 г. число заболевших составило 44 человека, в 2010 г. – 108. Во всех случаях ведущей клинической формой заболевания являлся серозный менингит, встречавшийся преимущественно в возрасте 7–14 лет (53%), группой риска также являлись и дети в возрасте от 3 до 6 лет (31%).

Для корреспонденции: Ешмолов Сергей Николаевич, аспирант, каф. детских инфекционных болезней, e-mail: doctorsn@mail.ru

Действуя как антигенный раздражитель, с одной стороны, энтеровирус стимулирует развитие иммунной реактивности, а с другой – подавляет функциональную активность иммунокомпетентных клеток и превращает их в мишень для действия цитотоксических клеток [8, 11].

Способность интерлейкинов регулировать специфические иммунные процессы резко повысила значимость изучения их концентрации в диагностике болезней и определении активности воспалительного процесса [3, 5, 13]. Они отражают индивидуальную первичную реакцию на вирусный агент, позволяя оценить характер течения процесса и прогнозировать исход заболевания при многих вирусных инфекциях. Это важно при объективной оценке эффективности терапии, особенно в случаях применения противовирусных средств, обладающих иммуномодулирующей и иммунокорригирующей активностью [2, 5].

Несмотря на относительно благоприятное течение, при отсутствии оптимальных лечебных программ и должного диспансерного мониторинга отмечается усугубление патогенетических изменений в головном мозге, что обуславливает формирование различной степени функциональных и органических нарушений со стороны нервной системы (церебрастенический, гипертензионный синдромы, невротические состояния, гипоталамическая дисфункция, эпилепсия) в периоде ранней и поздней реконвалесценции [9, 10]. В связи с этим возникает необходимость оптимизации протоколов базисной терапии энтеровирусных менингитов путем включения средств этиотропной направленности, а также создания условий для активного диспансерного наблюдения реконвалесцентов с целью своевременной коррекции нарушений.

Целью исследования явился анализ клинико-лабораторных показателей при энтеровирусных менингитах у детей в период подъемов заболеваемости, а также особенностей катamnестического наблюдения с оценкой эффективности этиотропных средств в составе комплексной базисной терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 152 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозом серозного менингита энтеровирусной этиологии, госпитализированных в период сезонного подъема заболеваемости ЭВИ с июля по ноябрь в Инфекционную клиническую больницу № 1 Ярославля за 2008–2010 гг. Были выделены 3 группы больных, сопоставимых по полу, возрасту и степени тяжести инфекционного процесса: в 1-ю группу вошли 55 пациентов, получавших традиционное патогенетическое и симптоматическое лечение; больным 2-й группы (52 ребенка) наряду с базисной терапией назначался препарат арбидол; 3-ю группу составили 45 детей, которым в качестве этиотропной терапии наряду с традиционными препаратами назначался индуктор интерферона амиксин.

Всем пациентам проводился комплекс исследований, включавший анализ клинических проявлений в динамике, общий анализ крови и мочи, исследование спинно-мозговой жидкости по стандартным методи-

кам с выделением РНК энтеровируса методом ПЦР, определение уровня α -амилазы в моче, анализ кала на энтеровирусы, УЗИ органов брюшной полости и ЭКГ (по показаниям), а также катamnестическое наблюдение через 3 мес после выписки из стационара. Кроме того, из каждой группы исследуемых больных произведена выборка по 36 человек, которым было проведено иммунологическое исследование сыворотки крови методом ИФА с определением уровня интерлейкинов 1 β , 4, 8 (IL-1 β , IL-4, IL-8), фактора некроза опухолей α (TNF- α) и интерферона гамма (γ -INF) на остроте заболевания (1–2-е сутки) и в периоде раннего саногенеза (16–18-е сутки). Все дети осматривались неврологом, окулистом и оториноларингологом. Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунологии Ярославской областной клинической больницы с использованием реактивов “Вектор-Бест” (Новосибирск, Россия). Результаты наблюдений статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel 2007, Biostat 4.0 и Statistica 6.0. Математическая обработка выполнялась по стандартным статистическим алгоритмам.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов позволил выделить клинические особенности серозного менингита у наблюдавшихся детей. В возрастной структуре заболевших дети от 7 до 14 лет составили 75 (49,3%) человек, от 3 до 6 лет – 58 (38,2%) человек, от 15 до 17 лет – 19 (12,5%) больных. Мальчиков было достоверно больше, чем девочек: 95 (62,5%) и 57 (37,5%; $p < 0,05$) соответственно. Энтеровирусная этиология менингита была подтверждена в 70,6% выявлением РНК энтеровируса в ликворе методом ПЦР. В анализах кала на энтеровирусы у 4,6% больных определялись серогруппы ЕСНО 5, у 12,5% – ЕСНО у 6, 11,8% – ЕСНО 30, у 3,9% – Коксаки В тип 3. Серозный менингит у 94,7% больных характеризовался средней степенью тяжести. Заболевание во всех случаях протекало доброкачественно и имело гладкое течение.

Начало болезни характеризовалось клиническими проявлениями остро возникающего гипертензионного синдрома (интенсивная головная боль распирающего характера с преимущественной локализацией в лобно-височных областях, повторная рвота) с умеренно выраженными общемозговыми симптомами и повышением температуры тела. Субфебрильная температура регистрировалась у 69 (45,4%) пациентов, фебрильная – у 60 (39,5%) больных и гектическая лихорадка – у 18 (11,8%) человек. У 5 (3,3%) детей повышения температуры тела отмечено не было. В 98% случаев серозный менингит имел одноволновое течение. Рвота как общемозговой симптом, обусловленный ликворной гипертензией, не связанная с употреблением пищи и не приносящая облегчения, наблюдалась у 135 (88,8%) пациентов. Однократная рвота имела место у 28 (20,7%) больных, частотой до 5 раз в сутки – у 79 (58,6%) детей, до 10 раз – у 27 (20%) пациентов, более 10 раз в сутки – у 1 ребенка. У 10 (6,6%) больных были выявлены неврологические расстройства по типу перевозбудимости, у 8 (5,3%) – нарушения сна (беспо-

койный, тревожный сон), у 4 (2,6%) детей имели место кошмарные сновидения в первые сутки заболевания. Наряду с гипертензионным синдромом в начальном периоде болезни практически у всех больных наблюдались различной степени выраженности проявления интоксикационного синдрома (выявленные симптомы представлены в табл. 1).

Катаральный синдром был представлен умеренно выраженной симптоматикой. Так, в 100% случаев выявлена разлитая гиперемия и зернистость задней стенки глотки, у 38 (25%) человек наблюдались явления ринита со скудным слизисто-серозным отделяемым, у 18 (11,8%) – малопродуктивный кашель, у 6 (3,9%) детей – белесоватые налеты в зеве, у 11 (7,2%) – боли в горле, у 5 (3,3%) – инъекция сосудов склер, конъюнктивит, чаще односторонний – у 6 (3,9%) больных.

Сочетание менингита с другими клиническими формами встречалось в 25% случаев. Эпидемическая миалгия, характеризовавшаяся болями в мышцах шеи, верхних и нижних конечностей, а также в мышцах передней брюшной стенки, наблюдалась у 22 (14,5%) детей. Артралгия, проявлявшаяся болями в коленных и локтевых суставах, выявлена у 6 (3,9%) человек; энтеровирусная экзантема в виде полиморфной сыпи – у 7 (4,6%) пациентов. Кишечная форма, протекавшая с поражением тонкого кишечника, диагностирована у 14 (9,2%) больных. Герпетическая ангина установлена у 6 (3,9%) детей.

У 38 (25%) детей мы наблюдали изменения со стороны поджелудочной железы в виде реактивного панкреатита, подтвержденного повышенным содержанием α -амилазы в моче и ультразвуковым исследованием органа. Активность α -амилазы у этих па-

циентов составила от 520 до 1950 ЕД/л при норме до 500 ЕД/л. У всех детей с реактивным панкреатитом этиология заболевания подтверждена методом ПЦР в исследованиях спинно-мозговой жидкости.

Менингеальные тонические знаки определялись у 137 (90,1%) человек, из них у 43 (28,3%) детей отмечался полный и отчетливо выраженный симптомокомплекс. У остальных 61,8% преобладал диссоциированный (1 или 2 симптома в различной комбинации) комплекс.

В 86,2% случаев клеточный состав ликвора характеризовался умеренным лимоцитарным плеоцитозом (от 20 до 300 клеток в 1 мкл), в 13,8% случаев цитоз был более 300 клеток в 1 мкл. У 5 человек (3,3%) уровень клеток превышал 900 в 1 мкл, указывая на выраженные воспалительные изменения с повышенной гиперпродукцией ликвора. У 21 (13,8%) ребенка в 1-е сутки болезни имел место нейтрофильный плеоцитоз, при повторной люмбальной пункции на 3-и сутки менявшийся на лимфоцитарный. Осадочные пробы Панди и Нонне–Анелта были слабоположительными, уровень белка, хлоридов и глюкозы практически не отличался от нормальных значений.

При иммунологическом исследовании сыворотки крови в остром периоде заболевания (1–2-е сутки) у всех больных отмечалось существенное увеличение уровня IL-1 β ($221,7 \pm 35,6$ пг/мл; $p < 0,001$), IL-8 ($232,8 \pm 20,9$ пг/мл; $p < 0,001$), TNF- α ($229,4 \pm 44,0$ пг/мл; $p < 0,001$) и низкие концентрации IL-4 ($5,5 \pm 2,8$ пг/мл; $p < 0,001$), а также γ -INF ($5,2 \pm 2,0$ пг/мл; $p < 0,001$). Это свидетельствует о нарушении баланса цитокинового профиля за счет усиления продукции и выброса провоспалительных и уменьшения защитной роли противовоспалительных цитокинов на фоне угнетения выработки γ -INF. Данные показатели могут быть маркерами прогнозирования более продолжительного течения серозного менингита, затяжной санации ликвора и повышенного риска формирования остаточных явлений со стороны ЦНС в периоде ранней реконвалесценции, а во дальнейшем и развития резидуальных нарушений в позднем восстановительном периоде.

Всем пациентам назначалась комплексная базисная терапия, представленная патогенетическими и симптоматическими средствами. Больным 2-й группы (52 человека) помимо базисной терапии назначался арбидол, больным 3-й группы (45 человек) назначался индуктор интерферонотенеза амиксин. Этиотропные препараты назначались в возрастных дозировках, длительность курса составила 21 день (табл. 2, 3).

Анализируя динамику клинических проявлений, были отмечены следующие эффекты (табл. 4): нормализация температуры тела во 2-й группе ($2,6 \pm 1,3$ дня) происходила быстрее, чем в группе сравнения ($3,4 \pm$

Таблица 1

Характеристика интоксикационного синдрома у обследованных детей (n = 152)

Клинический признак	Количество пациентов	
	абс.	%
Слабость	148	97,4
Недомогание	92	60,5
Капризность	25	16,4
Вялость	78	51,3
Сонливость	58	38,1
Бледность кожных покровов	74	48,7
Периорбитальные тени	23	15,1
Отказ от еды	12	7,9
Снижение аппетита	138	90,8

Таблица 2

Назначаемая лечебная схема арбидола

Период	Распределение по возрасту		
	3–6 лет	7–12 лет	старше 12 лет
1–7-й дни	по 50 мг 4 раза в день	по 100 мг 4 раза в день	по 200 мг 4 раза в день
8–14-й дни	по 50 мг 1 раз в день	по 100 мг 1 раз в день	по 200 мг 1 раз в день
15–21-й дни	по 50 мг 2 раза в неделю	по 100 мг 2 раза в неделю	по 200 мг 2 раза в неделю

Таблица 3

Назначаемая лечебная схема амиксина

Период	Распределение по возрасту	
	7–12 лет	старше 12 лет
1–7-й дни	по 60 мг 1 раз в день	по 125 мг 1 раз в день
8–21-й дни	по 60 мг через день	по 125 мг через день

Таблица 4

Динамика клинических проявлений у детей с энтеровирусным менингитом на фоне проводимой терапии (в днях)

Группа больных	Лихорадка	Интоксикационный синдром	Катаральный синдром	Гипертензионный синдром и общемозговая симптоматика	менингеальная симптоматика
1-я (группа сравнения) (n = 55)	3,4 ± 1,7	4,2 ± 2,2	6,3 ± 1,2	4,7 ± 1,9	4,2 ± 1,6
2-я (арбидол) (n = 52)	2,6 ± 1,3*	3,8 ± 1,6	3,9 ± 2,7*	4,0 ± 2,1	3,2 ± 1,8*
3-я (амиксин) (n = 45)	2,9 ± 2,1	3,4 ± 1,7*	4,8 ± 1,9*	4,3 ± 1,4	3,7 ± 2,1

Примечание. * – статистически значимые различия показателей с группой сравнения, получавшей только традиционную базисную терапию ($p < 0,05$).

1,7 дня; $p < 0,05$). Интоксикационный синдром во 2-й (3,8 ± 1,6 дня) и 3-й (3,4 ± 1,7 дня) группах имел меньшую продолжительность по сравнению с таковым в 1-й группе (4,2 ± 2,2 дня), но достоверные отличия получены лишь в 3-й группе ($p < 0,05$). Катаральный синдром во 2-й группе (3,9 ± 2,7 дня) и 3-й (4,8 ± 1,9 дня) группах купировался достоверно быстрее по сравнению с таковым в группе, получавшей лишь базисную терапию (6,3 ± 1,2 дня; $p < 0,05$). Сокращение длительности гипертензионного синдрома и общемозговой симптоматики во 2-й (4,0 ± 2,1 дня) и 3-й (4,3 ± 1,4 дня) группах выявлено в более ранние сроки, но различия с группой сравнения (4,7 ± 1,9 дня) недостоверны ($p > 0,05$). Исчезновение менингеальной симптоматики во 2-й и 3-й группах (3,2 ± 1,8 и 3,7 ± 2,1 дня соответственно) происходило быстрее, чем в группе сравнения (4,2 ± 1,6 дня), однако достоверные отличия получены лишь во 2-й группе ($p < 0,05$; см. табл. 4).

Полученные результаты иммунологического исследования сыворотки крови больных в периоде раннего саногенеза (16–18-е сутки) на фоне проводимой терапии свидетельствуют о том, что у всех наблюдавшихся пациентов происходило снижение концентрации IL-1 β , IL-8, TNF- α и повышение уровня IL-4 и INF- γ . Однако динамика данных показателей более выражена в группах больных, получавших помимо базисной терапии этиотропные средства – арбидол и амиксин (табл. 5).

Таблица 5

Показатели цитокинового статуса

Цитокины, пг/мл	Острый период заболевания (1–2-е сутки)	Период раннего саногенеза (16–18-й день терапии)		
		арбидол (n = 36)	амиксин (n = 36)	группа сравнения (n = 36)
IL-1 β	221,7 ± 35,6	159,8 ± 51,2*	177,2 ± 23,8	182,3 ± 21,7
IL-4	5,5 ± 2,8	8,4 ± 4,4	14,3 ± 4,2*	9,7 ± 2,9
IL-8	232,8 ± 20,9	169,5 ± 35,9*	186,4 ± 16,6	188,3 ± 34,0
TNF- α	229,4 ± 44,0	186,3 ± 39,2	202,8 ± 27,6	196,8 ± 33,6
INF- γ	5,2 ± 2,0	16,4 ± 5,9*	18,2 ± 5,6*	11,2 ± 3,8

Примечание. * – статистически значимые различия показателей с группой сравнения ($p < 0,03$).

Так, у пациентов группы арбидола отмечено достоверное снижение уровня IL-1 β (159,8 ± 51,2 пг/мл; $p = 0,018$), IL-8 (169,5 ± 35,9 пг/мл; $p = 0,026$) и увеличение концентрации INF- γ (16,4 ± 5,9 пг/мл; $p < 0,001$). В группе амиксина наблюдалось достоверное повышение уровня IL-4 (14,3 ± 4,2 пг/мл; $p < 0,001$) и INF- γ (18,2 ± 5,6 пг/мл; $p < 0,001$; см. табл. 5).

Через 3 мес после выписки при диспансерном наблюдении у 8 (14,5%) детей 1-й группы, получавших лишь традиционное базисное лечение, наблюдались явления астенизации психики (слабость, утомляемость, повышенная сонливость в дневное время, снижение внимания), 7 (12,7%) детей предъявляли жалобы на умеренные головные боли, появляющиеся преимущественно в утренние часы, у 3 (5,4%) детей отмечены расстройства по типу перевозбудимости с нарушением сна (затрудненное засыпание, пробуждение во сне), кошмарными сновидениями, сомнамбулизмом и сногворением. Во 2-й группе у 3 (5,8%) детей наблюдался астенический синдром в виде слабости и повышенной утомляемости и 1 ребенок предъявлял жалобы на умеренные головные боли без четкой локализации. Среди реконвалесцентов 3-й группы у 4 (8,9%) детей отмечены умеренные головные боли, у 3 (6,7%) – повышенная слабость и утомляемость.

Выводы

2. Основную группу заболевших менингитом энтеровирусной этиологии составили дети в возрасте от 7 до 14 лет (49,3%), значительный удельный вес имела также возрастная группа от 3 до 6 лет (38,2%).

3. Наибольшую эпидемическую значимость подъема заболеваемости ЭВИ в 2008–2010 гг. имели энтеровирусы серогрупп ЕСНО 5, 6, 30 и Коксаки В тип 3.

4. У больных серозными менингитами детей преобладают среднетяжелые формы заболевания с ведущим в клинике гипертензионно-гидроцефальным синдромом.

5. Сочетание менингита с другими клиническими формами энтеровирусной инфекции представлено в незначительной степени.

6. В 25% случаев серозный менингит сочетался с поражением поджелудочной железы в виде реактивного панкреатита.

7. У больных асептическим менингитом в острой фазе болезни имеет место дисбаланс цитокинового профиля за счет усиления продукции и выброса провоспалительных и уменьшения протективной роли противовоспалительных цитокинов.

8. Применение арбидола и амиксина у детей, больных энтеровирусным менингитом, способствовало более быстрой положительной динамике основных клинических синдромов.

9. Включение в состав базисной терапии средств этиотропной направленности снижает риск развития неврологических нарушений в периоде реконвалесценции.

10. Положительный клинический и иммунологический эффект, а также благоприятное течение пери-

ода реконвалесценции доказывают необходимость и целесообразность включения этиотропных средств в протоколы комплексной базисной терапии энтеровирусных менингитов у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альмишева А. Ш. Эпидемиологические и экологические аспекты серьезных менингитов энтеровирусной природы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
2. Глазнова Т. В., Бубнова Л. Н., Мазуров В. И. Способность иммунокомпетентных клеток периферической крови больных ревматоидным артритом к синтезу цитокинов с про- и противовоспалительной активностью // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 18–21.
3. Ковтун О. П., Сабитов А. У. и др. Иммунокорригирующая терапия при нейроинфекциях у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: Материалы первого Конгресса педиатров-инфекционистов (Москва, 4–6 дек. 2002). – М., 2002. – С. 77–78.
4. Куприна Н. П., Земсков А. М., Кокорева С. П., Панина О. А. Опыт применения цитокинов в лечении серьезных менингитов у детей // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 57–61.
5. Назарочкина О. В. Клинико-диагностическое значение некоторых железосодержащих белков острой фазы и интерлейкина-10 при вирусных менингитах у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2006.
6. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Ярославской

области в 2010 году: Материалы к государственному докладу. – Ярославль, 2011.

7. Протасеня И. И. Энтеровирусная инфекция у детей (на примере Хабаровского края): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010.
8. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. Л. А. Певницкого. – М., 2006.
9. Сорокина М. Н., Скрипченко Н. В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. – М., 2004.
10. Тимченко В. Н., Леванович В. В., Михайлов И. Б. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций. – СПб., 2004.
11. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. – М., 2000.
12. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Метод. указания (МУ 3.1.1.2130-06). – М., 2006.
13. Archimbaum C. et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children, and adults with aseptic meningitis // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 81, N 1. – P. 42–48.
14. Berg D., Kuhn R., Rajewsky K. IL-10 is central regulation of the response to LPS in murine models of endotoxic shock // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96. – P. 23–39.

Поступила 24.02.12

Сведения об авторах:

Ситников Иван Германович, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней ЯГМА, e-mail: sitnikov@yuma.ac.ru;
Мельникова Ирина Михайловна, доктор мед. наук, доцент каф. госпитальной педиатрии ЯГМА.

© Т. А. РУЖЕНЦОВА, А. В. ГОРЕЛОВ, 2012

УДК 616.127-002-02:616.2-022.6]-07

Т. А. Руженцова, А. В. Горелов

ЗНАЧЕНИЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

В статье представлены данные о клинических, электрокардиографических, ультразвуковых и лабораторных особенностях миокардитов, развившихся у детей, больных ОРВИ. Показана динамика выявленных изменений и возможность формирования хронической патологии спустя год после начала заболевания.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, ОРВИ, парагрипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная инфекция, миокардит, кардиоспецифичные ферменты, эхокардиография, ЭКГ

T. A. Ruzhentsova, A. V. Gorelov

THE VALUE OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE DISEASE IN CHILDREN

Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123

The data on clinical, ECG, ultrasound and laboratory features of myocarditides that developed in children with acute respiratory viral infections (ARVI) have been presented in this article. The dynamics of changes and the identified possibility of forming the chronic pathology in a one year after the onset of the disease has been shown.

Key words: acute respiratory viral infections, ARVI, parainfluenza, adenoviral infection, respiratory syncytial infection, myocarditis, cardiac specific drugs, echocardiography, ECG

На сегодняшний день острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются наиболее частой патологией детского возраста. Несмотря на большое

количество лекарственных препаратов, предлагаемых фармацевтической промышленностью для лечения и профилактики ОРВИ, каждый ребенок переносит это заболевание ежегодно до 6–10 раз. Во многих случаях выздоровление может происходить самостоятельно с помощью собственных иммунных механизмов или при применении минимального набора симптомати-

Для корреспонденции: Руженцова Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центрального НИИ эпидемиологии, e-mail: ruzhencova@gmail.com

ческих средств. Уже в начале XX века стало известно, что при многих респираторных инфекциях могут развиваться сердечно-сосудистые осложнения, приводящие у некоторых больных к летальным исходам или стойкой инвалидизации. Расширение диагностических возможностей способствовало последовательному изучению характера патологии, что позволило подтвердить инфекционно-воспалительную и инфекционно-аллергическую природу наблюдаемых проявлений миокардита. Однако при попытках получить достоверные подтверждения процесса было получено множество противоречивых результатов. Современные методы исследования сердца: томосцинтиграфия миокарда, ультразвуковая денситометрия, магнитно-резонансная томография с контрастированием, эндомикардиальная биопсия не позволили определить золотой стандарт для диагностики миокардита [3, 13, 15]. В то же время это заболевание и его последствия остаются основной приобретенной некоронарогенной патологией сердца. К концу прошлого столетия на фоне существенного снижения смертности от острого инфаркта миокарда и инсульта частота летальных исходов вследствие миокардитов и кардиомиопатий осталась на том же уровне, что и в начале века [12]. По данным ряда исследователей считается, что в настоящее время миокардит сопровождается до 2% всех случаев ОРВИ и гриппа [3, 14]. Среди госпитализированных больных эта цифра значительно выше: от 5 до 8% [14]. Истинная частота остается неизвестной, поскольку большинство пациентов либо выздоравливают, либо подвергаются дополнительному обследованию на стадии стойких изменений, когда уже сложно проследить связь с ранее перенесенной инфекцией. Типичны нарушения ритма и проводимости, симптомы сердечной недостаточности. В анализе крови у таких больных примерно в 30% случаев выявляют аутоиммунные антитела к миокарду, что подтверждает диагноз [11]. Однако этот метод в нашей стране применяется редко.

При развитии миокардита жалобы предъявляют только дети старшей возрастной группы. Возможны различные по интенсивности и характеру кардиалгии, эпизоды сердцебиений и перебоев в работе сердца, чувство нехватки воздуха. Родители могут обратить внимание на необычную вялость ребенка, плохой аппетит, беспокойный сон. Нарушение сократительной функции преимущественно левого желудочка проявляется сухим или влажным кашлем и одышкой, которая при легких формах заметна только на фоне физических нагрузок, бледностью кожных покровов. Правожелудочковая недостаточность проявляется набуханием шейных вен, отечностью ног, брюшной стенки. Если соблюдается постельный режим, а также после сна, отеки могут распространяться на руки и лицо. Характерны цианоз, акроцианоз. При аускультации отмечается приглушенность или глухость тонов, систолический, реже систолодиастолический шум, артериальная гипотензия [6]. Электрокардиографическое обследование (ЭКГ) по стандартной методике представляет собой наиболее доступный метод для быстрой оценки состояния миокарда. Любые впервые

выявленные изменения на ЭКГ в сочетании с аускультативными данными на фоне ОРВИ и в течение 3 нед после стихания симптомов могут быть расценены как вероятные для течения острого инфекционного миокардита. Повышенный уровень активности кардиоспецифичных ферментов (КСФ) и белков (тропонинов), результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) подтверждают диагноз [7]. Однако у некоторых больных миокардитом легкой формы лабораторные и ультразвуковые показатели остаются в пределах нормы [3, 7]. Учитывая недоступность для многих пациентов указанных методов дообследования, комитетом ВОЗ в 1997 г. было предложено использовать термин “inflammatory cardiomyopathy” – воспалительная кардиомиопатия для обозначения всех случаев инфекционных поражений миокарда, их последствий, всех острых и хронических миокардитов, в том числе аутоиммунных, всех случаев дилатационной кардиомиопатии [3].

Таким образом, симптомы миокардитов, развивающихся у детей, больных ОРВИ и реконвалесцентов, неспецифичны, часто нечетко выражены, но при отсутствии своевременной диагностики и лечения могут приводить к стойким нарушениям в работе сердца. Частота осложнений, особенно легких и латентных форм, в настоящее время остается неизвестной, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: оценить возможность развития хронической патологии сердца вследствие перенесенного миокардита нетяжелого течения у детей, больных распространенными ОРВИ.

Материалы и методы

В исследование вошли 108 детей в возрасте от 1 до 10 лет, которые были госпитализированы в детскую инфекционную больницу № 5 СВАО Москвы с ОРВИ в период с 2002 по 2008 г. Из них в основную группу вошли 54 ребенка, у которых за время нахождения в стационаре были выявлены признаки патологии сердца. Дети с ранее выявленными приобретенными и врожденными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также с хронической патологией, которая может сопровождаться дисфункцией миокарда, из исследования исключались. Этиология по анализу мазков из носа и зева методом полимеразной цепной реакции была подтверждена у всех пациентов. Вирусы парагриппа были обнаружены у 34 (63%) больных, аденовирусы – у 14 (26%), респираторно-синцитиальный вирус – у 6 (11%). Дополнительно проводили бактериологические и серологические исследования. Обнаружение патогенных бактерий являлось поводом для исключения из данного исследования. Для сравнения была сформирована группа из 54 пациентов с ОРВИ без отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы. Группы были абсолютно идентичны по этиологической структуре и сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации, степеням тяжести, осложнениям, сопутствующей патологии и проводимой базисной терапии.

Большинство пациентов (43 ребенка в основной группе и 38 детей в группе сравнения) были в возрасте от 1 года до 3 лет. Все вошедшие в исследова-

ние были госпитализированы до 4 сут включительно от первых симптомов ОРВИ. В абсолютном большинстве случаев (49 в основной группе и 46 в группе сравнения) основное заболевание было расценено лечащими врачами как среднетяжелое. Клинические проявления ринофарингита определяли у всех детей. В основной группе бронхит был диагностирован у 31 (57%) ребенка, пневмония – у 15 (28%). В группе сравнения 28 (52%) детей имели симптомы бронхита и 13 (24%) – признаки пневмонии.

У всех больных помимо стандартного обследования (клинический осмотр, клинический анализ крови, общий анализ мочи, по показаниям – рентгенография органов грудной клетки) мы проводили регистрацию ЭКГ, ЭхоКГ-исследование, определяли уровни активности КСФ: МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), α -гидроксибутиратдегидрогеназы (α -ГБДГ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ) и аламинной трансаминазы (АЛТ). У детей с сохраняющимися нарушениями более 3 мес проводили анализ крови и мазков из зева методом полимеразной цепной реакции на вирусы герпеса I и II типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр; проводили тест на наличие антител к миокарду в сыворотке крови.

ЭКГ-исследование осуществляли с помощью трехканальных аппаратов “Fukuda Denshi CARDIMAX FX-326U”, “Fukuda Denshi CARDIMAX FCP-7101” (производства “Fucuda ME”, Япония) и двенадцатиканального “Cardiovit AC104PC” (производства “SHILLER”, Швейцария). ЭхоКГ-исследование выполняли с помощью ультразвуковых сканеров “SIM-5000 плюс” (производства “Esaote”, Италия) и “ACCUVIX XQ” (производства “MEDISON”, Корея). ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях с расшифровкой и оценкой в соответствии с возрастными критериями по общепринятой методике [5].

ЭхоКГ мы проводили в одномерном (М), двухмерном (D) и доплеровских режимах с применением метода цветного картирования кровотока согласно рекомендуемым стандартам ультразвукового исследования сердца [6, 7]. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), оценивали толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу, размеры правого желудочка и предсердий; состояние створок клапанов и характер их движения. Визуально устанавливали однородность и эхогенность листков перикарда, измеряли сепарацию. С помощью компьютерной программы вычисляли конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ, ударный и минутный объемы, фракцию выброса, фракцию укорочения, массу миокарда ЛЖ. Диастолическую функцию желудочков определяли путем замеров максимальных скоростей трансмитрального и транстрикуспидального потоков в начале (пик E) и в конце (пик A) диастолы, времени изоволюмического расслабления, времени замедления раннего диастолического наполнения в импульсно-волновом режиме. На основании существующих рекомендаций по соотношению показателей определяли 3 типа диастолической дисфункции: нарушение релаксации,

псевдонормальный и рестриктивный [1]. Полученные результаты сопоставляли с нормативными показателями для соответствующей возрастной группы с учетом площади поверхности тела ребенка [4].

Активность КСФ измеряли с применением количественного оптимизированного ультрафиолетового теста. Антитела к миокарду определяли полуколичественным методом с помощью иммунофлюоресцентного анализа.

Всем пациентам проводилась базисная терапия по поводу основного заболевания [8, 9]. В основной группе для лечения осложнений была назначена дополнительная терапия в соответствии с выявленными изменениями [2], на протяжении всего срока госпитализации по мере необходимости проводили коррекцию схемы.

После выздоровления по основному заболеванию с выраженной положительной динамикой сердечно-сосудистых нарушений, при отсутствии прогностически неблагоприятных отклонений на ЭКГ и ЭхоКГ детей выписывали из стационара, после чего наблюдение и лечение продолжали амбулаторно с кратностью 1 раз в месяц до полной нормализации всех выявленных нарушений. В случаях формирования стойких изменений наблюдение и лечение продолжали от 4 до 10 лет с ежеквартальным комплексным обследованием. При повторных госпитализациях по поводу острых респираторных и острых кишечных инфекций с отрицательной динамикой показателей ЭКГ, ЭхоКГ и повышением активности КСФ дети из исследования исключались.

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.1. Вычисляли достоверность различий p с помощью t -критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании впервые выявленных клинических симптомов, изменений ЭКГ, повышения уровней активности одного КСФ или более, данных ЭхоКГ у всех детей в основной группе был диагностирован острый инфекционный миокардит. У части больных (у 6 детей, больных парагриппом, осложненным пневмонией, и у 1 ребенка с диагностированной респираторно-синцитиальной инфекцией, клинически проявляющейся бронхитом и ринофарингитом) элевация сегмента ST на ЭКГ с последующей динамикой и сепарация листков перикарда более 3 мм по результатам ЭхоКГ были расценены как проявления перикардита.

Жалобы на неопределенный дискомфорт в области сердца были отмечены у 2 больных 8 и 9 лет из основной группы. У всех детей с клиническими симптомами патологии миокарда родители и лечащие врачи отмечали вялость, беспокойный сон. У 11 пациентов на фоне ОРВИ наблюдали кратковременные обморочные состояния, у 2 детей – повторные, до 5 эпизодов за время госпитализации. Среди детей из группы сравнения в 29 (54%) случаях родители обращали внимание на вялость и беспокойный сон.

Таблица 1

Динамика ЭКГ-изменений в сравниваемых группах детей, больных ОРВИ различной этиологии

ЭКГ-изменения	Первичное обследование		Через 6 мес		Через 1 год	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Не обнаружены	2 (4)**	37 (69)*	41 (76)#	44 (81)	43 (80)	44 (81)
Сглаженный зубец <i>T</i> в двух–трех отведениях	40 (74)**	2 (4)*	4 (7)#	0	3 (6)	0
Сглаженный зубец <i>T</i> во всех отведениях	10 (19)**	0*	0#	0	0	0
Элевация сегмента <i>ST</i>	12 (22)**	0*	1 (2)#	0	1 (2)	0
Депрессия сегмента <i>ST</i>	7 (13)*	0*	0	0	0	0
Снижение вольтажа комплекса <i>QRS</i>	32 (59)**	0*	7 (13)**	0*	5 (9)*	0*
Признаки гипертрофии одного или обоих желудочков	18 (33)**	4 (7)*	3 (6)#	1 (2)	2 (4)	1 (2)
Суправентрикулярная экстрасистолия	4 (7)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
Вентрикулярная экстрасистолия	3 (6)	0	2 (4)	0	2 (4)	0
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	19 (35)#	15 (28)	8 (15)#	10 (19)	8 (15)	10 (19)

П р и м е ч а н и е . Здесь и в табл. 2, 3: * – разница достоверна между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$); # – разница достоверна между результатами предыдущего и последующего обследований ($p < 0,05$); в скобках – процент.

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-изменений в сравниваемых группах детей, больных ОРВИ различной этиологии

ЭхоКГ-изменения	Первичное обследование		Через 6 мес		Через 1 год	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Не обнаружены	16 (30)**	48 (89)*	35 (65)**	54 (100)*	47 (87)*	54 (100)*
Снижение фракции выброса ЛЖ	18 (33)**	0*	2 (4)#	0	2 (4)	0
Гипертрофия стенки ЛЖ	27 (50)**	0*	6 (11)**	0*	4 (7)	0
Увеличение размеров ЛЖ	24 (44)**	0*	5 (9)**	0*	4 (7)	0
Увеличение размеров ПЖ	20 (37)**	0*	2 (4)#	0	2 (4)	0
Увеличение размеров одного или обоих предсердий	15 (28)**	0*	3 (6)#	0	3 (6)	0
Патологическая регургитация на одном или более клапанов	17 (31)**	0*	5 (9)**	0*	4 (7)	0
Диастолическая дисфункция ЛЖ	34 (63)**	2 (4)*	9 (17)**	0*	5 (9)*	0*
Диастолическая дисфункция ПЖ	26 (48)**	5 (9)*	8 (15)**	0*	5 (9)*	0*
Пролапс одного из клапанов	17 (31)**	0*	5 (9)**	0*	3 (6)	0
Пролапс двух и более клапанов	5 (9)*	0*	2 (4)	0	2 (4)	0

Из клинических симптомов патологии сердца у пациентов из основной группы наиболее часто отмечали систолический шум (41 ребенок – 76%), приглушенность или глухость тонов сердца (30 детей – 56%), несколько реже – тахикардию, не адекватную температуре тела (25 детей – 46%), брадикардию, не соответствующую фазе заболевания (13 детей – 24%). Зарегистрированные изменения ЭКГ представлены в табл. 1. У большинства больных с впервые выявленными на фоне ОРВИ клиническими симптомами патологии сердца при первичном обследовании отмечали нарушения процессов реполяризации, снижение вольтажа комплекса *QRS*, чего не было зарегистрировано в группе сравнения. Признаки гипертрофии одного или обоих желудочков достоверно чаще наблюдали у детей основной группы. Как в основной, так и в группе сравнения нередко выявляли нарушения внутрижелудочковой проводимости, которые могут представлять собой вариант нормы [5]. Однако при наблюдении в динамике на

фоне лечения было отмечено достоверное снижение частоты их регистрации.

По результатам ЭхоКГ, которые представлены в табл. 2, у детей, больных ОРВИ с клиническими симптомами патологии сердца изменения наблюдали несколько реже. Чаще всего в начальной стадии отмечали нарушение диастолической функции одного или обоих желудочков, увеличение размеров одной камеры сердца или более с гипертрофией задней стенки и/или МЖП и закономерную в такой ситуации клапанную регургитацию. У части больных имело место снижение сократимости миокарда ЛЖ и пролапсы одного или нескольких клапанов.

Как показано в табл. 3, в анализе крови у всех пациентов основной группы было обнаружено повышение активности одного, двух или трех из КСФ. У 78% больных наблюдали одновременное повышение активности МВ-КФК, α -ГБДГ и АСТ, что с высокой степенью достоверности отличало их от детей из группы сравнения, не имевших клинических сим-

Динамика показателей уровней активности КСФ в сравниваемых группах детей, больных ОРВИ различной этиологии

Особенности гиперферментемии	Первичное обследование		Через 6 мес		Через 1 год	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
КСФ в пределах нормы	0*#	41 (76)*	52 (96)#	54 (100)*	54 (100)	54 (100)
↑МВ-КФК, ↑α-ГБДГ, ↑АСТ	42 (78)*#	0*	0#	0	0	0
↑МВ-КФК, ↑α-ГБДГ, АСТ-N	6 (11)#	3 (6)	0#	0	0	0
↑МВ-КФК, ↑АСТ, α-ГБДГ-N	2 (4)	0	1 (2)	0	0	0
↑МВ-КФК, АСТ-N, α-ГБДГ-N	4 (7)	10 (19)	1 (2)	0	0	0
↑АСТ/АЛТ, КСФ-N	49 (91)*#	16 (30)*	4 (7)#	0	0	0

птомов патологии миокарда. В группе сравнения у 13 больных также была обнаружена гиперферментемия. Чаще изолированно повышался уровень МВ-КФК, реже – одновременно МВ-КФК и α-ГБДГ, что может быть расценено как закономерная инфекционная гиперферментемия. К концу года все КСФ были в пределах нормальных значений. Как видно из таблицы, наиболее чувствительным показателем реакции миокарда на инфекционный процесс можно считать соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса), который в норме не должен превышать 1,5.

По результатам обследования детей спустя год после выявления патологических изменений, 6 из них имели существенные нарушения: у 5 из них сохранялись пролапсы клапанов с регургитацией, увеличением камер сердца, снижением вольтажа комплекса QRS на ЭКГ, у двоих из них – со снижением фракции выброса ЛЖ, еще у двоих – с вентрикулярной экстрасистолией. У 1 ребенка изменения были менее выражены: диастолическая дисфункция гипертрофированных желудочков сопровождалась суправентрикулярной экстрасистолией и элевацией сегмента ST в переднеперегородочных отведениях. Антитела к миокарду были выявлены у 4 из этих детей. ДНК вирусов герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр по результатам дообследования обнаружено не было. Клинические симптомы (систолический шум у всех детей и приглушенность тонов у 1 ребенка), изменения, выявленные на ЭхоКГ и ЭКГ, сохранившиеся к концу первого года (сглаженность зубцов Т, элевация сегмента ST, снижение вольтажа комплекса QRS, гипертрофия желудочков), в дальнейшем оставались без существенной динамики. Суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия, отмеченная в единичных случаях у детей в сочетании с другими нарушениями, в 1/3 случаев оставалась на протяжении 3–8 лет, включая момент окончания наблюдения. Этиологическим фактором ОРВИ, давшей старт хроническим изменениям, у 4 детей был парагрипп, у 1 ребенка – аденовирусная инфекция и еще у 1 – респираторно-синцитиальная инфекция. При анализе историй болезни этих детей было обращено внимание на отсутствие метаболической терапии в первые 10–14 дней от момента выявления патологии сердца по различным причинам (аллергическая реакция на предшествующую терапию по основному заболеванию, отсутствие препарата).

Таким образом, при ОРВИ парагриппозной, адено-

вирусной и респираторно-синцитиальной этиологии у детей возможно развитие миокардита, приводящего у части больных к стойким нарушениям функции миокарда и клапанов. Своевременная диагностика с применением электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных методов позволяет уменьшить вероятность развития хронической патологии сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Я., Соболев Ю. С., Шиллер Н. Б., Фостер Э. Современная эхокардиография. – Харьков, 1998.
2. Гиляревский С. Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М., 2008.
3. Дерюгин М. В., Бойцов С. А. Хронические миокардиты. – СПб., 2005.
4. Детская ультразвуковая диагностика / Под ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватоллина. – М., 2001. – С. 114–274.
5. Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. – М., 2002.
6. Руженцова Т. А., Горелов А. В. Поражения миокарда при парагриппе у детей // Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 30 марта – 1 апр. 2009 года. – М., 2009. – С. 185.
7. Руженцова Т. А., Горелов А. В. Диагностика миокардита и инфекционной кардиомиопатии при парагриппе у детей // Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, 29–31 марта 2010 года. – М., 2010. – С. 265–266.
8. Селькова Е. П. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций: Пособие для врачей. – М., 2004.
9. Учайкин В. Ф. Стандарт диагностики, лечения и профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей: Пособие для врачей. – М., 2001.
10. Финогеев Ю. П., Лобзин Ю. В., Волжанин В. М., Семени А. В. Поражения сердца при инфекционных болезнях. – СПб., 2003.
11. Dec G. W., Palacios I., Yasuda T. et al. Antimyosin antibody cardiac imaging: Its role in the diagnosis of myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 16. – P. 97–104.
12. Gaziano J. M. // Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / Eds E. Braunwald, D. P. Zipes, P. Libby. – Philadelphia, 2005. – P. 1–18.
13. Laissy J. P., Messin B., Varenne O. et al. MRI of acute myocarditis: A comprehensive approach based on various imaging sequences // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P. 1638–1648.
14. Mason J. W., Trehan S., Renlund D. G. // Cardiovascular Medicine. – 3rd Ed. – 2007. – Vol. 1. – P. 1313–1347.
15. O'Connell J. B., Henkin R. E., Robinson J. A. et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis // Circulation. – 1984. – Vol. 70. – P. 58–62.

Поступила 10.02.12

Сведения об авторах:

Горелов Александр Васильевич, доктор мед. наук, проф., руководитель клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИЭ.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

Г.Р. Хасанова^{1,2}, И.Г. Мустафин¹, В.А. Анохин¹

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РОЛЬ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ РТ, 420097, Казань, ул. Вишневского, 2а

Гиперактивация иммунной системы в настоящее время рассматривается большинством исследователей как важный фактор, способствующий прогрессированию ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа. В обзоре литературы представлены современные данные о механизмах и последствиях активации иммунной системы при ВИЧ-инфекции. В качестве потенциальных «активаторов» иммунной системы рассматриваются сам вирус иммунодефицита человека, оппортунистические патогены и компоненты кишечной микрофлоры, в первую очередь эндотоксин грамотрицательных бактерий. Высокие уровни эндотоксина и маркеров активации иммунной системы в крови ассоциируются с более быстрыми темпами прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, активация иммунной системы, эндотоксин, Toll-like-рецепторы

G. R. Khasanova^{1,2}, I. G. Mustafin¹, V. A. Anokhin¹

ON THE QUESTION OF THE PATHOGENESIS OF HIV-INFECTION: THE ROLE OF IMMUNE ACTIVATION IN PROGRESSION OF DISEASE

¹State educational institution of Higher Professional Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Health Care and Social Development, 49, Butlerova Str., Kazan 420012; ²Republic Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan, 2a, Vsevoloda Vishnevskogo Str., Kazan 420097

Hyperactivation of immune system is considered by most investigators as important factor, contributing to progression of HIV-infection and development of AIDS. In the review modern knowledge about mechanisms and results of activation of immune system during HIV-infection are presented. HIV itself, opportunistic pathogens and components of gut microbiota, first of all, endotoxins of gram-negative bacteria are considered as probable "activators" of immune system. High levels of endotoxin and markers of immune activation are associated with an even greater rate of progression of HIV-infection.

Key words: HIV-infection, activation of immune system, endotoxin, Toll-like-receptors

Так называемая «математическая» модель ВИЧ-инфекции, выдвинутая еще в середине 1990-х годов [1], предложила свое объяснение прогрессированию заболевания. Согласно ей, динамичное ухудшение состояния больного связывается с репликацией вируса в клетках-мишенях (преимущественно в CD4-лимфоцитах), что неизбежно приводит к их массовой гибели. Активация иммунной системы, проявляющаяся в том числе и ускоренным созреванием CD4-лимфоцитов, является в данном контексте своеобразным компенсаторным (гомеостатическим) ответом организма на инфекционную агрессию, благодаря которому до определенного момента обеспечивается поддержание достаточного количества CD4-лимфоцитов. Однако поражение лимфоцитов ВИЧ проходит с существенно большей скоростью, чем образование новых CD4-клеток, а потому с течением времени динамично снижается их количество, что приводит в конечном итоге к фатальному исходу. Данная модель, по-видимому, является чрезмерно упрощенной, так как не объясняет, к примеру, следующих фактов:

Только 0,1–1% CD4-лимфоцитов периферической крови содержат ВИЧ. Более того, все эти клетки на момент проникновения в них ВИЧ уже являются активированными, т. е. «обреченными» на скорую гибель [2].

Для корреспонденции: Хасанова Гульшат Рашиатовна, канд. мед. наук, доцент каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, e-mail: gulshatra@mail.ru

Большая часть погибших CD4-клеток не содержит ВИЧ [3].

ВИЧ-инфекция в организме «природных хозяев» (шимпанзе и зеленых мартышек) не прогрессирует, несмотря на огромную вирусную нагрузку, в тысячи раз превышающую такую у человека. Примечательно, что признаки активации иммунной системы при этом отсутствуют [4].

В 1988 году М. Asher и Н. Sheppard [5] и параллельно Z. Grossman и соавт. [6] выдвинули гипотезу о решающей роли активации иммунной системы в патогенезе СПИДа. Согласно ей, разрушение CD4-клеток является следствием не столько репликации в них вируса, сколько их предшествующей активации на фоне ВИЧ-инфекции. СПИД в данном случае является результатом или конечным звеном всей цепи процессов, вызывающих чрезмерную активацию иммунной системы. Некоторое время спустя J. Giorgi и соавт. [7] доказали, что степень гиперактивации иммунной системы, определяемая ими по экспрессии CD38⁺ на Т-клетках, является основным индикатором прогрессирования ВИЧ-инфекции. В настоящее время неоспоримым является факт, что прогрессирование ВИЧ-инфекции ассоциировано с неконтролируемой активацией иммунной системы, причем большинство исследователей согласны с тем, что иммунная активация является скорее причиной, чем следствием поражения иммунной системы ВИЧ [8–10].

Гипотетические механизмы снижения CD4-клеток и прогрессирования ВИЧ-инфекции под влиянием гиперактива-

ции иммунной системы, по мнению D. Sodora и G. Silvestri [11] могут быть сведены в 3 группы:

1) активация «наивных» и CD4-клеток памяти повышает экспрессию на их мембране CCR5-рецепторов, что способствует фиксации возбудителя на поверхности лимфоцита;

2) следствием усиленного «выброса» в кровотоки «молодых» эффекторных Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) является прогрессирующее истощение пула «наивных» и CD4-клеток памяти с последующим снижением эффективности адаптивного иммунитета и так называемым «преждевременным старением» иммунной системы;

3) индукция воспаления и фиброза в тканях, в том числе в костном мозге, тимусе, лимфатических узлах, со снижением объема функционально активной ткани приводит к замедлению пролиферации тимоцитов, выброса «наивных» клеток и дифференцировки клеток иммунной системы.

Помимо Т-клеток памяти активация затрагивает и другие клетки иммунной системы: В-клетки, NK-клетки, макрофаги [8, 12]. Основными маркерами гиперактивации иммунной системы являются: повышение содержания Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации и пролиферации: CD38⁺, HLA-DR, Ki67 [13], высокий уровень апоптоза неинфицированных Т-клеток [14,15], ускорение пролиферации и короткий период жизни Т-клеток [8,12], высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов [16]. Одним из основных маркеров активации моноцитов является белок sCD14 – растворимый компонент рецептора CD14 [17].

Если большинство исследователей не оспаривают роли активации иммунной системы в патогенезе и прогрессировании СПИДа, споры о причинах этого явления продолжаются. По-видимому, природа данного феномена полиэтиологична. Лист потенциальных факторов, которые могут запускать хроническую активацию звеньев иммунной системы и поддерживать ее у людей с ВИЧ-инфекцией, включает:

1) Прямой активирующий эффект ВИЧ на Т-клетки; связывание gp120/160-белков ВИЧ с CD4 и/или CCR5 с последующим запуском внутриклеточных сигналов или подавлением под действием nef-белка ВИЧ экспрессии CD3-рецептора Т-лимфоцитов [18].

2) Иммунный ответ организма на ВИЧ – первоначально на уровне механизмов врожденного иммунитета через стимуляцию Toll-like-рецепторов (TLR) и привлечение дендритных клеток [19], затем посредством активации адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа. При этом роль ВИЧ-специфического ответа цитотоксических Т-клеток двояка: с одной стороны, он сдерживает репликацию вируса, с другой — вызывает малорезультативную по эффективности воздействия на вирус и в то же время чрезмерную хроническую активацию Т-клеток, подбрасывая тем самым “топливо” в “реактор” репликации вируса.

3) Транслокация микробных продуктов из просвета кишечника и активация TLR 2, 4, 5, 6 моноцитов и макрофагов с последующим выбросом цитокинов, хемокинов, интерферонов [17].

4) Неспецифическая активация Т- и В-лимфоцитов вследствие повышения продукции цитокинов (TNF- α , IL-1 и др.) с последующей индукцией апоптоза активированных Т-клеток [20]. В свою очередь повышение продукции цитокинов является, отчасти, следствием описанных выше механизмов.

5) Уменьшение числа или дисфункция Т-регуляторных клеток, которые в норме подавляют активацию иммунной системы через клеточно-клеточные контакты, продукцию цитокинов и угнетение активности дендритных клеток [21].

Основным показателем прогрессирования ВИЧ-инфекции считается потеря CD4-клеток [22]. По мнению J. Brenchley и D. Douek [22] механизмы поражения CD4-лимфоцитов при острой и хронической инфекции кардинально различаются.

На стадии острой ВИЧ-инфекции основной мишенью ВИЧ являются CD4-клетки кишечника (главным образом, локализованные в lamina propria). Около 60% всех кишечных CD4-клеток поражается ВИЧ; через 2 нед 80% пораженных клеток погибает. На стадии же хронической ВИЧ-инфекции гибель CD4-клеток обусловлена главным образом иммунной активацией с ускоренной дифференциацией “наивных” Т-клеток в клетки памяти и их активацией [22].

Таким образом, кишечник является, по-видимому, основным “полем боя” иммунной системы с ВИЧ в периоды острой и ранней инфекции. При этом какая-либо избирательность вируса в отношении CD4-клеток отсутствует: вирус в одинаковой степени тропен к Т-клеткам независимо от их локализации в организме. Кишечные CD4-лимфоциты “принимают на себя основной удар” в первые месяцы заболевания лишь ввиду того, что наибольшее количество Т-клеток локализовано именно на слизистых оболочках (в кишечнике сосредоточено около 60% Т-клеток); помимо этого они в высокой степени экспрессируют CCR5-рецепторы, т. е. уже находятся в “активном” состоянии [23]. Кроме этого, лимфоциты кишечника способны продуцировать значительное количество эффекторных цитокинов: γ -интерферон, IL-4, IL-5. Таким образом, слизистая здорового кишечника постоянно находится в состоянии так называемого физиологического воспаления [23].

Интересно, что количество циркулирующих в крови CD4-лимфоцитов у большинства больных постепенно увеличивается после окончания острой стадии, приближаясь к исходному, кишечный пул Т-клеток практически не восстанавливается [24]. Частичное восстановление числа эффекторных Т-клеток памяти происходит за счет короткоживущих “наивных” и центральных клеток памяти [13]. Таким образом, масштабная гибель CD4-клеток кишечника в острой стадии заболевания зачастую становится необратимой потерей для иммунной системы организма [22]. Степень этой потери в какой-то степени предрешает темпы прогрессирования заболевания [3]. Даже комбинированная антиретровирусная терапия (АРВТ) кардинально ситуации не меняет. Если пул периферических лимфоцитов у 70–80% больных, получающих АРВТ, восстанавливается до уровня, близкого физиологическому, то у большинства (70%) этих же пациентов восстановления числа “кишечных” CD4-лимфоцитов не происходит вовсе, несмотря на непрерывную эффективную АРВТ в течение 5–7 лет. Среднее число кишечных CD4-лимфоцитов через несколько лет успешной терапии составляет лишь 50–60% от уровня группы сравнения (добровольцы без ВИЧ-инфекции) [25]. У больных, получающих АРВТ, в стенке кишки выявляется значительное число активированных CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов, что позволило сделать предположение о продолжающейся репликации вируса в Т-клетках ЖКТ даже на фоне эффективной терапии [26]. При этом количество вируса, темпы его репликации были значительно (в 102 раза) выше в CD4-лимфоцитах кишечного пула, чем в CD4-лимфоцитах периферической крови [27].

Следующим механизмом, препятствующим восстановлению «кишечных» CD4-лимфоцитов на фоне ВААРТ, по-видимому, является постоянно продолжающееся воспаление, сочетающееся с формированием фиброза в пейеровых бляшках, отмеченного даже на стадии острой инфекции. Изменения архитектоники лимфоидных образований кишечника напрямую связаны со способностью CD4-клеток кишечника к восстановлению и соответственно с прогнозом заболевания [28].

ВИЧ поражает основных “игроков” иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги). При этом, если роль адаптивного ответа на инфекцию изучена довольно подробно, то значительно меньше ясности в отношении значимости врожденного иммунитета в патогенезе болезни [13]. Несомненно,

что механизмы врожденного иммунитета подключаются уже с первых минут инфицирования. Об этом свидетельствует, в частности, относительно небольшая вероятность заражения при попадании вируса на слизистые оболочки (в том числе и при половых контактах), несмотря на то что для развития инфекции в организме человека достаточно одной вирусной частицы (что было продемонстрировано в исследованиях с использованием молекулярного анализа) [29]. По-видимому, именно функционирование компонентов врожденного иммунитета (целостность слизистых покровов, система комплемента, активация нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов) и защищает от заражения в большинстве случаев [30]. К сожалению, зачастую этот ответ оказывается недостаточным и развивается острая, а затем и хроническая инфекция. При этом факторы врожденного иммунитета играют, отчасти, неблагоприятную роль, стимулируя миграцию и активацию клеток-мишеней для вируса (макрофагов и Т-клеток) [31].

Центральную роль в функционировании системы врожденного иммунитета играют самые древние рецепторы фагоцитирующих клеток – TLR, распознающие эволюционно консервативные частицы, кардинально отличающиеся от клеток человека. К настоящему времени у человека идентифицировано 10 типов TLR, различающихся по своей структуре и функциям [30]. К примеру, TLR2 распознают липотейхоевые кислоты грамположительных микробов, TLR4 – ЛПС грамотрицательных бактерий, TLR9 – ДНК бактерий и вирусов [30, 32] и т. д. Связывание TLR с лигандами запускает провоспалительный и антимикробный ответ через активацию внутриклеточных сигнальных путей, включающих транскрипционные факторы: ядерный фактор (NF)- κ B, интерферон-регулирующие факторы 3/7, митоген-активированную протеин-киназу (МАРК). Результатом этой активации является продукция цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии и противовирусных интерферонов I типа [30].

Ключевую позицию в регулировании врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также в формировании воспалительной реакции занимают клетки моноцитарно-макрофагальной линии [33]. Они являются первой ступенью в развитии иммунных и воспалительных реакций, взаимодействуя с большим количеством микробных и других антигенных стимулов, причем исход этого взаимодействия во многом зависит от клеточной дифференциации и функционального статуса клеток [34]. При адекватном функционировании моноцитарно-макрофагальной системы этот ответ приводит к активации эффекторных механизмов и уничтожению патогенного агента. При избыточном или недостаточном – к иммунному дисбалансу, неконтролируемому воспалению, сепсису и смерти [35].

Активация врожденного иммунитета необходима для последующего запуска и формирования механизмов адаптивного иммунитета посредством антиген-презентирующей функции моноцитов и макрофагов, стимуляции миграции и созревания дендритных клеток и, наконец, обеспечения сигнала, необходимого для поляризации и дифференцировки CD4-клеток [36].

TLR отводится ключевая роль в запуске реакций гиперактивации при ВИЧ-инфекции. В качестве потенциальных лигандов, запускающих воспалительные реакции при ВИЧ-инфекции, рассматриваются различные факторы.

На основании того, что начало АРВТ приводит к быстрому снижению содержания маркеров активации иммунной системы, коррелирующему с уменьшением вирусной нагрузки, правомочно предположить об активирующей роли самого вируса [37]. В 2004 г. было продемонстрировано, что короткоцепочечная РНК ВИЧ (guanine-uridine-rich ssRNA) способна взаимодействовать с TLR 7/8 и стимулировать

дендритные клетки и макрофаги с последующей секрецией α -интерферонов и провоспалительных цитокинов [32]. Эти результаты были подтверждены и другими исследователями [37, 38]. Тем не менее было установлено, что, несмотря на успешную АРВТ, показатели гиперактивации иммунной системы (оцениваемые по концентрации TNF- α и sCD14) у большинства пациентов не снижаются до уровня здоровых даже спустя год после начала АРВТ. И это, несмотря на полное подавление репликации вируса у всех больных [39]. Кроме этого исследование, проведенное в группе элит-контроля позволило выявить состояние активации иммунной системы даже при неопределяемой лабораторно вирусной нагрузке [40], что позволяет предположить участие других факторов помимо ВИЧ в развитии иммунной активации.

В качестве потенциальных активаторов иммунной системы рассматриваются и другие лиганды TLR, к примеру оппортунистические патогены и компоненты микробов, попадающие в системный кровоток из кишечника [17, 41]. С учетом обширного спектра оппортунистических патогенов могут быть задействованы различные TLR. Было продемонстрировано, что практически все TLR человека могут индуцировать активацию и гибель CD4- и CD8-лимфоцитов, что может способствовать прогрессированию иммунодефицита при ВИЧ-инфекции [42].

Еще 10 лет назад исследованиями *in vitro* было показано, что липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных бактерий (в данном случае энтеробактерий, или эндотоксин, ЛПС), связываясь с TLR4 эндотелиальных клеток человека, индуцирует транскрипцию ВИЧ [43]. Это опосредовано активацией транскрипционного фактора NF- κ B, который является необходимым компонентом для успешной транскрипции ВИЧ [44]. Следовательно, репликация вируса помимо всего прочего поддерживается активацией TLR либо непосредственно самим вирусом [32, 38], либо компонентами оппортунистических возбудителей и микрофлоры кишечника. В большинстве таких взаимодействий независимо от класса TLR активируется NF- κ B [17].

ВИЧ-энтеропатия является классическим компонентом ВИЧ-инфекции и гистологически проявляется инфильтрацией, атрофией ворсинок, гиперплазией крипт. Причем все вышеуказанные наблюдения наблюдаются на фоне ВИЧ-инфекции и в отсутствие кишечных патогенов [22]. Признанными маркерами микробной транслокации считаются ЛПС и фрагменты бактериальной ДНК (16S гДНК) [17].

Чрезвычайно высокая биологическая активность эндотоксина позволяет рассматривать его не только как маркер микробной транслокации, но и как один из основных причинных факторов гиперактивации иммунной системы, следующей за повышением проницаемости стенки кишки [17, 45].

К примеру, исследование, проведенное в Гвинее-Бисау, выявило корреляцию между уровнем ЛПС в крови и тяжестью инфекции, вызванной как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2 [46]. Была продемонстрирована также корреляция между другим маркером микробной транслокации – ДНК энтеробактерий – и степенью активации иммунной системы и показано, что ДНК энтеробактерий могут стимулировать воспалительные реакции через TLR9 или цитозольные рецепторы для ДНК [45].

Связывание ЛПС с CD14/TLR4-рецепторами моноцитов (макрофагов) приводит к выбросу растворимых CD14-рецепторов и провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 с запуском каскада воспалительных реакций, которые составляют суть гиперактивации иммунной системы при хронической ВИЧ-инфекции [17, 47].

Выявленная J. Breachley и соавт. [17] корреляция уровня плазменного эндотоксина с толерантностью моноцитов к ЛПС *ex vivo*, а также с маркерами активации позволила им сделать предположение о том, что и активация Т-клеток у

больных ВИЧ-инфекцией также является результатом ЛПС-опосредованной стимуляции моноцитов. Доказана также стимуляция репликации вируса в макрофагах и спленоцитах под действием ЛПС. Причем если активация ВИЧ-1 в спленоцитах осуществляется опосредованно через выброс TNF- α и IL-1 активированными моноцитами, стимуляция репликации ВИЧ-1 в макрофагах, которые являются важнейшим резервуаром ВИЧ, обусловлена, видимо, активацией TLR4 через MAPK-NF- κ B-пути. Соответственно, супрессия молекул, которые вовлечены в этот путь, может препятствовать развитию СПИДа.

Активация моноцитов ассоциируется с прогрессированием ВИЧ-инфекции, в том числе с развитием ВИЧ-деменции и когнитивных расстройств. [48]. В исследовании P. Ancuta и соавт. [49] концентрация ЛПС независимо от уровня “вирусной нагрузки и CD4-клеток была статистически значимо выше в группе больных с ВИЧ-деменцией, чем без нее.

Справедливости ради следует отметить, что результаты исследований по влиянию микробной транслокации и гиперэндотоксинемии на прогрессирование ВИЧ-инфекции, проведенных в разных этнических группах людей, различаются между собой. В большинстве исследований, проведенных на североамериканском континенте, доказана связь между уровнем ЛПС (маркером микробной транслокации) и гиперактивацией иммунной системы у ВИЧ-инфицированных людей [17, 49, 50]. Так W. Jiang и соавт. [45] выявили статистически значимое превышение концентрации 16S гДНК у больных ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми людьми, причем она коррелировала с концентрацией ЛПС. Отмечена также прямая корреляция между концентрацией 16S гДНК и степенью активации Т-клеток, а также с более медленным восстановлением CD4-клеток периферической крови на фоне АРВТ у больных, несмотря на подавление вирусной нагрузки [45]. J. Wrenchley и соавт. [17] также отметили повышение уровня плазменного ЛПС у пациентов на стадиях хронической ВИЧ-инфекции, которое сочеталось с повышением концентраций sCD14 и ЛПС-связывающего белка, а также со снижением уровня антител к ЛПС. M. Troseid и соавт. [31] (2010) выявили значимое повышение концентрации ЛПС и параллельно HMGB1 (маркер тканевого некроза и иммунной активации) у больных ВИЧ-инфекцией, причем степень повышения имела расовые и этнические различия. Уровень ЛПС у выходцев из Африки и Азии в сравнении с европейцами был выше [51]. Исследования в Уганде не выявили ассоциации между уровнем циркулирующего ЛПС и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции [52]. Исследование, проведенное в Кении в группе женщин, занимающихся коммерческим сексом, установило четкую ассоциацию между прогрессированием ВИЧ-инфекции и уровнями ЛПС, а также частотой экспрессии TLR4-mRNA на мононуклеарах периферической крови [53]. Помимо этого отмечено снижение толерантности к ЛПС у ВИЧ-инфицированных индивидов, что позволило авторам предположить, что ВИЧ-инфекция вызывает дисрегуляцию TLR с извращенным ответом на субклиническую эндотоксинемию. Вариабельность воспалительного ответа на ЛПС у отдельных лиц позволила автору выдвинуть гипотезу о том, что решающую роль в развитии синдрома гиперактивации иммунной системы играет исходное состояние всей иммунной системы индивида, включая, в том числе наследственно обусловленные, генетические особенности реагирования иммунокомпетентных клеток на антигенные стимулы [53].

Таким образом, большинство исследований подтверждают факт повышения концентрации эндотоксина плазмы и, соответственно, феномен микробной транслокации у пациентов на разных стадиях ВИЧ-инфекции. У АРВТ-наивных пациентов выраженность этого явления прямо коррелирует со степенью иммуносупрессии и снижается в последующем

на фоне проводимой терапии [17, 45, 51]. Тем не менее АРВТ, видимо, лишь частично восстанавливает барьерные функции ЖКТ [17, 47]. Несмотря на снижение концентрации маркеров микробной транслокации на фоне терапии, она все же остается выше “физиологической” и, активируя иммунную систему, может, по-видимому, способствовать прогрессированию иммунодефицита [17, 45, 47].

Различия результатов исследований, проведенных в разных регионах и в различных этнических группах, наводят на мысль, что имеет значение не столько уровень эндотоксинемии, сколько вариант реагирования организма на ЛПС. R. Lester и соавт. [53] установили, что ЛПС-индуцированная активация моноцитов через комплекс CD14/TLR4 ассоциируется с уменьшением экспрессии TLR4mRNA и с последующим снижением чувствительности моноцита к стимуляции ЛПС. Этот феномен получил название “эндотоксиновая толерантность”. [54]. В противоположность этому сигнал, опосредованный TLR8 и обусловленный предварительной экспозицией моноцита с РНК ВИЧ-1, приводит к индукции транскрипции TLR4mRNA, повышенной чувствительности к ЛПС и утратой толерантности к ЛПС [53]. Соответственно, высокий уровень репликации ВИЧ будет способствовать ЛПС-индуцированной стимуляции моноцитов с активацией иммунной системы и прогрессированием ВИЧ-инфекции. Однако уровень экспрессии гена TLR4mRNA генетически обусловлен и, соответственно, может иметь этнические и национальные различия [55].

Таким образом, несмотря на мощный иммунный ответ в острой фазе заболевания, результатом чего являются снижение «вирусной нагрузки» на организм и частичное восстановление количества CD4-клеток, иммунный ответ оказывается недостаточным для того, чтобы избавить организм от вируса и предотвратить формирование его резервуаров [56]. Развивающиеся оппортунистические инфекции традиционно считаются характерными для лиц с так называемыми иммунодефицитными состояниями. Тем более парадоксальными являются результаты исследований последних лет, свидетельствующие о том, что при ВИЧ-инфекции хроническая активация иммунной системы доминирует над ее ингибированием (депрессией) и, по-видимому, ответственна за прогрессирование заболевания. В связи с этим правильнее говорить не о синдроме приобретенного иммунодефицита, а о синдроме приобретенной иммунной дисфункции. Результатом персистирующей активации (по сути, хронического воспаления) является истощение иммунной системы с неизбежным (в отсутствие АРВТ) прогрессированием болезни. Несмотря на то, что у большинства пациентов комбинированная АРВТ ассоциируется с подавлением вирусной репликации и снижением СПИД-ассоциированной летальности [57], она не всегда приводит к купированию избыточного системного воспаления [50, 58]. При этом у 20% пациентов постоянное воспаление ассоциируется с отсутствием восстановления количества CD4-лимфоцитов, повышенным риском развития опухолей и заболеваний, не связанных с ВИЧ, особенно у пациентов, начавших терапию при уровне CD4-клеток менее 200 в 1 мкл [58, 59]. Основными причинами смерти людей с ВИЧ-инфекцией в регионах с доступной АРВТ на сегодняшний день являются опухоли, традиционно не ассоциируемые с ВИЧ-инфекцией (например, рак мочевого пузыря, печени, прямой кишки, лимфома Ходжкина) [60], а также заболевания, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, которая также должна рассматриваться как исход хронического воспаления (кардиоваскулярные заболевания, ОНМК, ВИЧ-деменция) [45]. Фактически, это отражает структуру общей смертности населения в развитых странах с той лишь разницей, что на фоне ВИЧ-инфекции вышеуказанные события развиваются в сравнительно “молодых” возрастных группах.

Продолжение исследований в данном направлении позволило бы разработать методы патогенетической терапии, которые при условии безусловного сочетания с АРВТ могут повысить эффективность терапевтических мероприятий при лечении больных ВИЧ-инфекцией и увеличить продолжительность жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ho D.D., Neumann A.U., Perelson A.S. et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123–126.
2. Mattapallil J.J., Douek D.C., Hill B et al. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature* 2005; 434(7037): 1093–1097.
3. Picker L.J., Watkins D.I. HIV pathogenesis: the first cut is the deepest. *Nature Immunol.* 2005; 6: 430–432.
4. Sumpter B., Dunham R., Gordon S. et al. Correlates of preserved CD4(+) T cell homeostasis during natural, nonpathogenic simian immunodeficiency virus infection of sooty mangabeys: implications for AIDS pathogenesis. *J. Immunol.* 2007; 178: 1680–1691.
5. Ascher M.S., Sheppard H.W. AIDS as immune system activation: a model for pathogenesis. *Clin. Exp. Immunol.* 1988; 73: 165–167.
6. Grossman Z., Bentwich Z., Herverman R.B. From HIV infection to AIDS: are the manifestations of effective immune resistance misinterpreted? *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1993; 69: 123–135.
7. Giorgi J.V., Lyles R.H., Matud J.L. et al. Multicenter AIDS Cohort Study. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 29: 346–355.
8. Hellerstein M.K., Hoh R.A., Hanley M.B. et al. Subpopulations of long-lived and short-lived T cells in advanced HIV-1 infection. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 956–966.
9. Deeks S.G., Kitchen C.M., Liu L. et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 2004; 104: 942–947.
10. Hazenberg M.D., Otto S.A., van Benthem B.H. et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003; 17: 1881–1888.
11. Sodora D.L., Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS* 2008; 22(4): 439–446.
12. Rosenzweig M., DeMaria M.A., Harper D.M. et al. Increased rates of CD4(+) and CD8(+) T lymphocyte turnover in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 6388–6393.
13. Grossman Z., Meier-Schellersheim M., Paul W.E. et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nature Med.* 2006; 12: 289–295.
14. Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front. Biosci.* 2009; 14: 2765–2778.
15. Бойчук С.В., Иванова А.В., Мустафин И.Г. и др. Различная чувствительность продуктивно инфицированных ВИЧ-1 и неинфицированных клеток к апоптозу. *Пат. физиол.* 2008; 4: 7–9.
16. Douek D.C., Picker L.J., Koup R.A. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 265–304.
17. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med.* 2006; 12: 1365–1371.
18. Herbeval J.P., Hardy A.W., Boasso A. et al. Regulation of TNF-related apoptosis-inducing ligand on primary CD4+ T cells by HIV-1: role of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 13974–13979.
19. Beignon A.S., McKenna K., Skoberne M. et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3265–3275.
20. Badley A.D., Pilon A.A., Landay A., Lynch D.H. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood* 2000; 96: 2951–2964.
21. Weiss L., Donkova-Petrini V., Caccavelli L. et al. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells, which suppress HIV-specific CD4 T-cell responses in HIV-infected patients. *Blood* 2004; 104: 3249–3256.
22. Brenchley J.M., Douek D.C. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol.* 2008; 1: 23–30.
23. McGowan I.M., Elliott J., Fuerst M. et al. Increased HIV-1 mucosal replication is associated with generalized mucosal cytokine activation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2004; 37(2): 1228–1236.
24. Guadalupe M., Reay E., Sankaran S. et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J. Virol.* 2003; 77: 11708–11717.
25. Mehndru S., Poles M.A., Tenner-Racz K. et al. Lack of Mucosal Immune Reconstitution during Prolonged Treatment of Acute and Early HIV-1 Infection. *PLoS Med.* 2006; 3(12):e484.
26. Zhang L., Ramratnam B., Tenner-Racz K. et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(21): 1605–1613.
27. Mehndru S., Poles M. A., Tenner-Racz K, et al. Mechanisms of gastrointestinal CD4+ T-cell depletion during acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.* 2007; 81(2): 599–612.
28. Schacker T.W., Reilly C., Beilman G.J. et al. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HHART-associated change in peripheral CD4 cell count. *AIDS* 2005; 19: 2169–2171.
29. Keele B.F., Giorgi E.E., Salazar-Gonzalez J.F. et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2008; 105: 7552–7557.
30. Mogensen T.H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 240–273.
31. Brenchley J.M., Schacker T.W., Ruff L.E. et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* 2004; 200: 749–759.
32. Heil F., Hemmi H., Hochrein H. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303: 1526–1529.
33. Medzhitov R., Janeway C. Innate Immunity. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 338–344.
34. Cassol E., Cassetta L., Rizzi C. et al. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. *J. Immunol.* 2009; 182: 6237–6246.
35. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J. Intensive Care Med.* 2007; 22: 63–72.
36. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010; 327: 291–295.
37. Meier A., Alter G., Frahm N. et al. MyD88-dependent immune activation mediated by human immunodeficiency virus type 1-encoded Toll-like receptor ligands. *J. Virol.* 2007; 81: 8180–8191.
38. Stacey A.R., Norris P.J., Qin L. et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J. Virol.* 2009; 83: 3719–3733.
39. Cassol E., Malfeid S., Mahasha P. et al. Persistent microbial translocation and immune activation in HIV-1 – infected south Africans receiving combination antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (5): 722–733.
40. Hunt P.W., Brenchley J., Sinclair E. et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J. Infect. Dis.* 2008; 197:126–133.
41. Bafica A., Scanga C.A., Schito M. et al. Influence of coinfecting pathogens on HIV expression: evidence for a role of Toll-like receptors. *J. Immunol.* 2004; 172: 7229–7234.
42. Funderburg N., Luciano A.A., Jiang W. et al. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis. *PLoS ONE* 2008; 3:e1915.
43. Equils O., Faure E., Thomas L. et al. Bacterial lipopolysaccharide activates HIV long terminal repeat through Toll-like receptor 4. *J. Immunol.* 2001; 166: 2342–2347.
44. Bachelier F., Alcamí J., Arenzana-Seisdedos F., Virelizier J.L. HIV enhancer activity perpetuated by NF-kappa B induction on infection of monocytes. *Nature* 1991; 350: 709–712.
45. Jiang W., Lederman M.M., Hunt P. et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 1177–1185.
46. Nowroozalazadeh S., Månsson F., da Silva Z. et al. Microbial Translocation Correlates with the Severity of Both HIV-1 and HIV-2 Infections. *J. Infect. Dis.* 2010; 201: 1150–1154.
47. Marchetti G., Cozzi-Lepri A., Bellistri G. et al. Role of microbial translocation and immune hyperactivation in disease progression of HIV+ patients with preserved CD4 count in the absence of HAART.

- February 16–19, 2010; San Francisco, abstract 333.
48. *Brabers N.A., Nottet H.S.* Role of the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1beta in HIV-associated dementia. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 447–458.
 49. *Ancuta P., Kamat A., Kunstman K.J.* et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE* 2008; 3(6): e2516. doi:10.1371/journal.pone.0002516.
 50. *Jiang W., Lederman M.M., Hunt P.* et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2009; 199: 1177–1185.
 51. *Trosetid M., Nowak P., Nystom J.* et al. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. *AIDS* 2010; 24(11): 1733–1737.
 52. *Redd A.D., Eaton K.P., Kong X.* et al. C-reactive protein levels increase during HIV-1 disease progression in Rakai, Uganda, despite the absence of microbial translocation. *J. AIDS* 2010; 54 (5): 556–559.
 53. *Lester R.T., Yao X.D., Ball T.B.*, et al. HIV-1 RNA dysregulates the natural TLR response to subclinical endotoxemia in Kenyan female sex-workers. *PLoS One* 2009;4:e5644.
 54. *Biswas S.K., Lopez-Collazo E.* Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol* 2009; 30: 475–487.
 55. *Ragnarsdóttir B., Jönsson K., Urbano A.* Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS ONE* 2010; 5(5): e10734.
 56. *Warrilow D., Stenzel D., Harrich D.* Isolated HIV-1 core is active for reverse transcription. *Retrovirology* 2007; 4: 77.
 57. *McCutchan J.A., Wu J.W., Robertson K.* et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 2007; 21(9): 1109–1117.
 58. *Deeks S.G.* Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top. HIV Med.* 2009; 17: 118–123.
 59. *Baker J.V., Peng G., Rapkin J.*, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22: 841–848.
 60. *Clifford G.M., Franceschi S.* Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4+ count. *Future Oncol.* 2009; 5: 669–678.

Поступила 16.03.12

Сведения об авторах:

Мустафин Ильшат Ганеевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. биохимии Казанского государственного медицинского университета; **Анохин Владимир Алексеевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.24-002-053.1-036.1-085

*Т.А. Ковтун, А.В. Тутельян, С.В. Шабалина***ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ**

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

В обзорной статье представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии, клинической картине пневмоний у детей. Затронуты вопросы современной антибактериальной и симптоматической терапии, а также освещены особенности иммунологической коррекции данной инфекционной патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: пневмонии, дети, терапия

T. D. Kovtun, S. V. Shabalina, A. V. Tutelyan.

THE COURSE OF PNEUMONIA IN CHILDREN AND PRINCIPLES OF THERAPY.

Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123

In a review article current data on the epidemiology, etiology, clinical picture of pneumonia in children are presented. The issues of the modern antibiotic and symptomatic therapy have been considered, and the features of immunological correction of this infectious disease in childhood also have been highlighted.

Key words: pneumonia, children, therapy

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 155 млн случаев заболевания пневмонией у детей. Данная патология является важнейшей отдельно взятой причиной смертности детей во всем мире. Ежегодно она уносит жизни примерно 1,4 млн детей в возрасте до пяти лет [2].

Заболеваемость внебольничной пневмонией в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год [1, 3]. В России, согласно исследованиям, проведенным с должным рентгенологическим контролем, заболеваемость составляет 4–17 случаев на 1000 детей в возрасте 1 мес – 15 лет. Однако при более широких критериях определения пневмоний уровень заболеваемости оказывается на порядок выше [4–6].

Согласно принятой в России классификации, пневмония

определяется как острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным при наличии очаговых или инфильтративных изменений на рентгенограмме. Наличие рентгенологических признаков поражения легочной паренхимы, по мнению ВОЗ, является золотым стандартом диагностики, поскольку позволяет исключить из круга заболеваний, определяемых как пневмония, вирусные поражения нижних дыхательных путей, не требующие антибактериального лечения [7–13].

Наиболее важным классификационным признаком пневмонии является место ее возникновения. Внебольничные пневмонии возникают у ребенка в обычных условиях его жизни, внутрибольничные – через 72 ч пребывания в стационаре или в течение 72 ч после выписки оттуда. Отдельно выделяют пневмонии новорожденных, к внутриутробным относят пневмонии, развившиеся в первые 72 ч жизни ребенка. Различают также пневмонии, ассоциированные с искусственной вентиляцией легких: ранние – первые 72 ч и

Для корреспонденции: *Ковтун Татьяна Анатольевна* аспирант ЦНИИ эпидемиологии, e-mail: aibolit-ya@rambler.ru

поздние, и пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями [8, 14].

По этиологии выделяют следующие формы пневмонии: бактериальную, вирусную, грибковую, паразитарную, хламидийную, микоплазменную, смешанную. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей сопряжена с большой трудностью получения адекватного материала для исследования. Биологическими материалами, имеющими информативную значимость в этиологической диагностике острых пневмоний у детей, могут служить трахеальный аспират, плевральный экссудат, моча и сыворотка крови для иммунологических исследований. Следует также отметить, что недостаточная информативность и значительная продолжительность микробиологических исследований, а также распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью являются причиной отсутствия этиологического диагноза более чем у половины пациентов. При этом определение этиологии заболевания по клиническим симптомам малоинформативно, что существенно ограничивает практическое использование этиологической классификации пневмонии в настоящее время. По морфологическим формам выделяют очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную и интерстициальную пневмонию [6, 15–18].

Основными клиническими проявлениями, позволяющими заподозрить у ребенка пневмонию, являются симптомы токсикоза: лихорадка, снижение аппетита, отказ от питья, снижение диуреза. В подавляющем большинстве случаев при пневмониях у детей выявляются типичные физикальные данные: укорочение перкутанного звука при сравнительной перкуссии и ослабление голосового дрожания над участком поражения легких. Типичны также аускультативные данные: ослабление дыхания, появление крепитирующих и/или влажных разнокалиберных хрипов, в некоторых случаях выслушивается шум трения плевры. Здесь следует отметить, что при пневмониях у детей раннего возраста нередко сложно выявить аускультативную асимметрию в легких и четкую локализацию хрипов. Это связано с тем, что у детей первых лет жизни воспаление легочной паренхимы редко бывает изолированным и, как правило, развивается на фоне бронхита [6, 14, 19–20].

Наиболее значимым клиническим симптомом, позволяющим отличить типичную пневмонию от бронхитов, является дыхательная недостаточность, которая проявляется одышкой, цианозом, появлением тахипноэ. Частота и тяжесть дыхательной недостаточности во многом зависят от возраста ребенка и степени поражения легочной ткани. Однако этот признак значим только при отсутствии симптомов обструкции, которая характерна для крупов и обструктивных бронхитов. По данным ВОЗ, для пневмоний у детей характерны следующие параметры частоты дыхательных движений в 1 минуту: ≥ 60 у детей 0–2 мес, ≥ 50 у детей 2–12 мес, ≥ 40 у детей 1–4 лет. Выявление бронхиальной обструкции с высокой вероятностью исключает типичную, вызванную пневмококками, гемофильной палочкой, стрептококками, внебольничную пневмонию и встречается лишь при атипичных формах и внутрибольничном заражении [6, 14, 21–23].

В целом, если у лихорадящего ребенка, переносящего острую респираторную инфекцию, имеется хотя бы один из вышеперечисленных признаков, необходимо проводить рентгенологическое обследование органов грудной клетки. При этом обнаружение в легких гомогенных инфильтративных изменений очагового, очагово-сливного или сегментарного характера позволяет подтвердить клиническое предположение о развитии пневмонии, вызванной типичными возбудителями: пневмококком, стрептококком, гемофильной палочкой и др. Мелкие негетерогенные инфильтраты, имеющие двустороннюю локализацию и выявленные на фоне уси-

ленного сосудисто-интерстициального рисунка, как правило, свидетельствуют в пользу атипичной этиологии пневмонии (микоплазмоз, хламидиоз, пневмоцистоз) [8, 14, 24–27].

При постановке диагноза пневмонии у ребенка в первую очередь необходимо решить вопрос о целесообразности госпитализации в стационар. Абсолютными критериями для экстренной госпитализации детей являются дыхательная и/или сердечно-сосудистая недостаточность, судорожный, гипертермический, геморрагический и другие патологические синдромы. Кроме того, показаниями для стационарного лечения детей с пневмониями, кроме тяжелых форм заболевания, являются неонатальный и младенческий возраст ребенка, а также тяжелая врожденная или приобретенная патология органов дыхания, кровообращения, нервной, иммунной и других систем. В условиях стационара рекомендуется проводить лечение детей из групп социального риска и из организованных коллективов. Таким образом, госпитализация детей с пневмонией показана во всех случаях, когда тяжесть состояния и характер течения заболевания требуют проведения интенсивной терапии или имеется высокий риск развития осложнений. Во всех остальных случаях лечение пневмонии может осуществляться на дому. При адекватном лечении большинство неосложненных пневмоний разрешается за 1–4 нед, осложненных – за 1–2 мес, затяжное течение диагностируется при отсутствии обратной динамики в сроки от 1,5 до 6 мес. Независимо от того, проводится ли лечение в амбулаторных условиях или в условиях стационара, терапевтические мероприятия должны быть комплексными и включать адекватный уход за ребенком, правильный режим дня и питания, рациональное использование этиотропных и симптоматических средств [8, 14, 28–32].

Современные принципы выбора антибактериальной терапии пневмоний у детей учитывают возраст ребенка, форму пневмонии, а также чувствительность микрофлоры. При рациональном выборе антибактериальной терапии и своевременном ее начале эффект от лечения наступает у 85–90% пациентов. При неэффективности стартового препарата в первые 24–36 ч от начала терапии необходимо перейти на альтернативные антибактериальные препараты. Если этиология инфекционного процесса до конца не выявлена, возможно использование препарата или комбинации двух препаратов с более широким спектром действия [8, 25, 33–34].

При неосложненных типичных пневмониях используют пероральные препараты – амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, действующие как на пневмококки, так и на гемофильную палочку. Феноксиметилпенициллин-бензатин и цефалоспорины I поколения подавляют только коковую флору, поэтому их лучше применять у более старших детей. У пациентов младшего возраста, а также при анамнезе заболевания более 5 дней и/или проводимой на начальных этапах заболевания пероральной антибактериальной терапии стоит подумать о выборе цефалоспоринов II и III поколения. При атипичных пневмониях препаратами выбора служат макролиды. Поскольку они действуют и на коковую флору, эти средства можно использовать у лиц с аллергией на β -лактамы. При осложненной пневмонии лечение начинают с парентеральных препаратов, заменяя их на пероральные при положительном эффекте [8, 35–37].

Клиническая оценка эффективности терапии проводится через 24, 36 и 48 ч лечения. Полный эффект регистрируется при падении температуры ниже 38°C , без применения жаропонижающих препаратов и улучшении общего состояния, появлении аппетита, улучшении физикальных данных и аускультативной картины. Это указывает на чувствительность возбудителя к препарату, следовательно, лечение этим лекарственным средством следует продолжать. Рентгенологическую оценку целесообразно проводить не ранее 7–10-го дня

от начала антибактериальной терапии, так как рентгенологическая картина при проведении рентгенографии в более ранние сроки чаще всего мало изменяется или вовсе может остаться прежней. Частичный эффект регистрируется при улучшении общего состояния и аппетита, а также при отсутствии отрицательной динамики в очаге, но при сохранении фебрильной температуры; такая картина наблюдается при наличии гнойного очага или иммунопатологического процесса. При этом антибиотик не меняют, полный эффект наступает позже – при опорожнении гнойника или назначении противовоспалительных средств [38, 39].

Если у больного сохраняется фебрильная температура, нарастают инфильтрация в легких и/или общие расстройства, принято считать, что эффект отсутствует; в этих случаях требуется немедленная смена антибиотика. У детей старше 12 лет и в крайне тяжелых случаях у пациентов более младшего возраста при резистентности энтеробактериальной, синегнойной и атипичной флоры используют фторхинолоны. При анаэробных процессах используют метронидазол, при процессах грибковой этиологии – антимикотические препараты [8, 39–40].

Одним из важных условий эффективной терапии ребенка с пневмонией наряду с проводимой антибактериальной терапией является строгое соблюдение режима, рациональной диеты, адекватного ухода и подбор необходимой симптоматической терапии. Симптоматическая терапия при пневмонии может быть использована для уменьшения тех клинических проявлений, которые нарушают самочувствие ребенка, таких, например, как кашель, лихорадка. При этом следует учитывать, что при систематическом назначении жаропонижающих средств невозможно адекватно оценить эффективность проводимой антибактериальной терапии. Учитывая это, при отсутствии у ребенка отягчающих факторов повышение аксиллярной температуры до 38,5–39°C, как правило, не требует применения антипиретиков. В то же время у детей группы риска по развитию осложнений (первые 2 мес жизни, тяжелые заболевания органов дыхания, кровообращения, ЦНС, наследственные метаболические нарушения, фебрильные судороги в анамнезе) жаропонижающие средства должны быть назначены даже при невысоком подъеме температуры тела – до 38°C. Препаратами выбора при этом являются парацетамол и ибупрофен. При выраженном токсикозе возможно парентеральное введение антипиретиков, например метамизола [14, 40–46].

Выбор лекарственных средств от кашля у детей при пневмонии должен проводиться на основе детального анализа клинических особенностей: частоты, интенсивности, болезненности, наличия мокроты и ее характера. При кашле с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой показано назначение муколитиков. В тех случаях, когда кашель редкий, мокрота не отличается высокой вязкостью, могут быть использованы отхаркивающие препараты. При этом у детей раннего возраста отхаркивающие препараты применять нужно с большой осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации, особенно если ребенок имеет поражение ЦНС. Назначение противокашлевых препаратов может быть оправданно у детей, у которых отмечается сухой, навязчивый, частый кашель, следует отметить, что данные препараты необходимо назначать на короткий период и отменять при появлении продуктивного кашля [14, 35, 47–49].

Неуклонно стремящаяся вверх динамика инфекционной заболеваемости заставляет всё чаще обращать внимание врачей на особенности реакции иммунной системы организма и возможность коррекции её отдельных звеньев с помощью современных иммуномодулирующих препаратов [51].

По характеру действия иммуномодулирующих, иммунокорректирующих и иммуносупрессивных (иммунодепрессивных) лекарственных

средства. Иммуномодуляторы – лекарственные средства, восстанавливающие функции иммунной системы при применении в терапевтических дозах. Иммунокорректоры – лекарственные средства, изменяющие общую или местную реакцию иммунной системы до уровня, обеспечивающего необходимую защиту организма. Иммуносупрессоры, или иммунодепрессанты – лекарственные средства, подавляющие естественный уровень иммунологического ответа организма. Такая градация иммуотропных препаратов является достаточно условной, так как их эффекты во многом зависят от функционального состояния иммунной системы и её отдельных участков [52–53].

В педиатрической практике большое значение имеют особенности развития и функционирования иммунной системы, так как у детей выработка иммуноглобулинов G, M, A зависит от возраста.

У новорожденных детей вырабатывается собственный IgM, собственный IgG начинает вырабатываться с 3-месячного возраста. К 2 годам уровни сывороточных иммуноглобулинов G, M, A должны быть сопоставимы с уровнями взрослых [54–55].

Главной мишенью в организме для иммуотропных препаратов микробного происхождения являются фагоцитарные клетки тимического происхождения – Т-лимфоциты. Под воздействием этих препаратов отмечается усиление или повышение функциональной активности иммунокомпетентного клеточного звена, ответственного за стимуляцию цитокиновой сети с последующей активацией синтеза цитокинов, интерферонов, интерлейкинов, хемокинов, фактора некроза опухоли и др. Интерфероны при этом выполняют одну из ведущих функций, так как являются важнейшими медиаторами иммунитета. Основные эффекты интерферонов проявляются в противовирусном, антимикробном, антипролиферативном и иммуномодулирующем действии. Действие интерферонов распространяется не только на вирусы и бактерии, но и на внутриклеточные паразиты, такие как риккетсии, хламидии, токсоплазмы, а также патогенные грибы. При этом активность интерферонов реализуется одновременно как внутри клетки, так и вне её. При сочетанной вирусно-бактериальной инфекционной патологии интерфероны участвуют в процессах подавления развития острой фазы воспаления на уровне ингибирования функции специфической внутриклеточной рибонуклеазы вируса, приводящей к быстрой деградациии матричных РНК-вирусов и разрушению их генома. Блокирование процессов транскрипции и трансляции препятствует репликации вирусов в клеточном аппарате. Интерферон-α повышает активность естественных киллеров и является модулятором естественной цитотоксичности. Под его влиянием увеличивается число Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов, что ведёт к увеличению антителозависимой цитотоксичности. Перечисленные эффекты интерферона-α позволяют считать его универсальным фактором неспецифической резистентности организма [56].

В настоящее время у детей с пневмониями также достаточно успешно применяются синтетические олигопептидные иммуностимуляторы. Данные препараты оказывают не только иммунорегулирующее, но и дезинтоксикационное, гепатопротекторное действие, а также способны инактивировать свободнорадикальные и перекисные соединения. Действие препаратов основано на нормализации иммунной и окислительно-антиокислительной системы организма [57].

Следует подчеркнуть, что решение о необходимости применения иммуотропных препаратов у детей должно приниматься только после уточнения типа дисфункции иммунной системы и при наличии четких клинико-иммунологических показаний. При этом сама терапия должна проводиться при обязательном клиническом мониторинге и иммунологическом контроле [59].

Таким образом, определяющими для благоприятного течения и исхода пневмонии у детей являются ранняя диагностика заболевания, а также своевременный рациональный выбор терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Лечение внебольничных пневмоний // Рус. мед. журн. – 2004. – Т 12, № 2. – С. 70–76.
2. Данные ВОЗ. Информационный бюллетень № 331. 2011 (<http://www.who.int/ru/>)
3. Huchon G., Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur. Respir. Rev. 1998; 61(8): 391–426.
4. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: Рекомендации по диагностике и лечению. М.; 2011. 79–99.
5. Острые пневмонии у детей / Таточенко В.К., Федоров А. М., Краснов М. В. и др. Чебоксары; 1994.
6. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Рос. вест. перинатол. и педиатр. 1996; 2: 52–55.
7. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. 2007: Справочник по диагностике и лечению. М.; 2007. 140–146.
8. Таточенко В.К. Пневмонии у детей: этиология и лечение. Лечащий врач 2002; 10: 56–60.
9. Pechere J. C. et al. In: Community-acquired pneumonia in children: International forum series. Cambridge; 1995. 154.
10. Connolly M.A. et al. Communicable disease control in emergencies. A field manual. Wld Hlth Org. 2005; 295: 130–131.
11. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. World Health Organization. (document WHO/ARI/90.5). Geneva; 1992.
12. WHO-UNICEF joint statement on management of pneumonia in community settings. World Health Organization. (WHO/FCH/SAH/04.06). Geneva; 2004.
13. Таточенко В.К. Антибактериальная терапия пневмоний у детей. Фарматека 2002; 11: 4–7.
14. Короид Н.В., Заплатников А.Л., Мингалимова Г.А. и др. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение. Рус. мед. журн. 2011; 19 (22): 68–72.
15. Катосова Л.К., Таточенко В.К. Этиология и методы диагностики острых пневмоний у детей. В кн.: Современные технологии в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней у детей: Материалы науч.-практ. конф. М.; 2008. 93–97.
16. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Электронная версия. (<http://www.mkb10.ru>)
17. Леонов С.А. и др. Руководство по кодированию причин смерти. М.; 2008. 7–10.
18. Малахов А.Б., Дронов И.А., Волков И.К. и др. Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии у детей. Лечащий врач 2011; 1: 4–7.
19. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М.; 2001.
20. Шабалов Н.П. Детские болезни: Учебник. 5-е изд. СПб.: Питер; 2004; Т. 1: 299–440.
21. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002.
22. Михельсон В.А., Гребенникова В.А. и др. Детская анестезиология и реаниматология. М.: Медицина; 2001.
23. Каганов С.Ю., Вельтищев Ю.Е. Пневмонии у детей. М.: Медицина; 1995.
24. Чернышев В.Н. и др. Поликлиническая педиатрия: Учеб. пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ; 2004.
25. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей: особенности клиники и терапии. Consilium Medicum 2002; 2: 12–16.
26. Детские болезни: Учебник для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения / Емельянова О.Н., Никитина И.Л., Максимова О.Г. и др. Чита: Экспресс-изд-во; 2008.
27. Калмыкова А.С. и др. Поликлиническая педиатрия. М.; 2007.
28. Байгозина Е.А. Преморбидный фон у больных с нозокомиальной пневмонией. Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та 2009; 29(1): 52–54.
29. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей. М., Литера; 2004.
30. Hendricson K. J. Viral pneumonia in children. Semin. Pediatr. Infect. Dis. 1998; 9: 217–233.
31. Синопальников А. И., Сидоренко С. В. Внебольничная пневмония: стандарты эмпирической антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотер. 1999; 5: 22–28.
32. Mandel L. A. Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and treatment. Chest 1995; 110: 357.
33. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Пособие для врачей. Под ред. Страчунского Л.С. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 1: 77–87.
34. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия пневмоний у детей. В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. М.: Медпрактика; 2002; т. 1: 65–103.
35. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Кашель у детей: возможные варианты терапии. Consilium medicum. Приложение Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 13–17.
36. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Учебник для ВУЗов. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2006.
37. Баранов А.А. и др. Руководство по амбулаторной педиатрии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
38. Таточенко В. К., Серeda Е. В., Федоров А. М. и др. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Consilium Medicum 2001; прил.: 4–9.
39. Серeda Е.В., Катосова Л.К. Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей. Рус. мед. журн. 2001; 16–17: 35–38.
40. Серeda Е.В., Катосова Л.К. Современные подходы к применению макролидов при заболеваниях органов дыхания у детей. Рус. мед. журн. 2000; 1: 34–39.
41. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. и др. Рациональное применение и алгоритм выбора жаропонижающих лекарственных средств у детей. Рус. мед. журн. 2004; 12 (7): 11–14.
42. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Роль отхаркивающих препаратов в терапии кашля. Рус. мед. журн. 2011; 19 (2): 46–50.
43. Bellanti J.A., Zeligs B.J. Current concepts of immune interventions in children with respiratory diseases. Respiration 2004; 61 (1): 3–7.
44. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗиСР РФ; 2011.
45. Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27-th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
46. Радциг Е.Ю. Кашель у детей: дифференциальный диагноз и лечение. Consilium Medicum 2009; 1: 66–69.
47. Бозомильский М.Р., Радциг Е.Ю. Симптоматическая терапия кашля с позиций оториноларинголога. Consilium Medicum 2010; 1: 3–7.
48. Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Решедько Г. К. и др. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 1999; 1(1): 31–39.
49. Самсыгина Г. А., Дудина Т. А. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей: особенности клиники и терапии. Consilium Medicum 2002; 2: 12–16.
50. Афанасьев С. С., Алёшкин В.А., Иванов С.Г. и др. Перспективы применения нового отечественного иммунобиологического препарата «Кипферон®», суппозитории для ректального или вагинального применения» в лечении инфекционных заболеваний. Трудный пациент 2007; 5(3): 49–53.
51. Калмыков А.А., Денисов А.К. Новый оригинальный отечественный иммуномодулирующий препарат Кипферон в комплексной терапии острых пневмоний у детей. Трудный пациент 2007; 5(10): 29–34.
52. Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., Феклисова Л.В. и др. Интерфероновые иммунобиологические препараты, перспективы их применения в лечении инфекционных больных. Вестн. РАМН 2003; 1: 44–48.
53. Апарин П.Г., Львов В.Л., Некрасов А.В. и др. Аллергия, астма и клин. иммунол. 2001; 1: 70–74.
54. Рабсон А., Ройт А., Делз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. Певницкого Л.А. М.; 2006.
55. Хаитов П.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение.

Consilium Medicum 2004; 3 (4): 11–14.

56. Хаитов П.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: ФАРМАРУС ПРИНТ; 2005.
57. Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. и др. Острые респираторные заболевания у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2008; прил. 3: 1–36.

Поступила 21.02.12

Сведения об авторах:

Тутельян Алексей Викторович, доктор мед. наук, зав. лаб. внутрибольничных инфекций и эпидемиологического надзора ЦНИИ эпидемиологии; **Шабалина Светлана Васильевна**, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

© М. С. ГРИГОРОВИЧ, 2012

УДК 616.34-002.1-022-07

М. С. Григорович

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ОСОБЕННОСТИ ИСХОДОВ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Значимость проблемы острых кишечных инфекций (ОКИ) на сегодняшний день связана как с их распространенностью, так и с высокой частотой неблагоприятных последствий в исходе заболевания. В современной литературе имеется достаточно сведений о частом возникновении у пациентов при ОКИ нарушений микробиоценоза, дисбаланса иммунной системы, выявлении признаков реактивных изменений ткани поджелудочной железы и функциональных нарушений билиарного тракта, лактазной недостаточности, длительных расстройств функциональной активности пищеварительной системы. Пополняются сведения о том, что перенесенные ОКИ являются одним из факторов формирования патологии ЖКТ, в том числе синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, исходы, гастроинтестинальная патология

M. S. Grigorovich

THE FUNCTIONAL STATUS OF GASTROINTESTINAL TRACT AND FEATURES OF OUTCOMES IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

Federal State Budget-Financed Institution of higher professional education "Kirov State Medical Academy", Ministry of Healthcare and Social Development, 112, Karl Marks Str., Kirov 610027

The significance of the problem of acute intestinal infections (AII) to date is associated with both their prevalence and high rate of adverse effects in the outcome of the disease. In modern literature there is enough information about the frequent occurrence in AII patients microbiota disorders, immune system imbalances, identifying signs of reactive changes of pancreatic tissue and functional disorders of biliary tract, lactase deficiency, long-term disorders of functional activity of the digestive system. The data about AII as one of the factors of forming the gastrointestinal tract pathology, including irritable bowel syndrome have been accumulated.

Key words: acute intestinal infections, outcomes, gastrointestinal pathology.

Актуальность проблемы острых кишечных инфекций (ОКИ) на сегодняшний день связана как с их высокой распространенностью, так и со значительной частотой неблагоприятных последствий в исходе заболевания. Еще А. Ф. Билибин (1967) отмечено, что даже легкие формы сальмонеллеза не могут пройти бесследно для организма человека и сальмонеллез может быть одной из причин, способствующих формированию заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В научной литературе последних десятилетий увеличивается число сообщений о том, что ОКИ вирусной и бактериальной этиологии являются значимым фактором риска развития патологии ЖКТ у взрослых пациентов и детей.

Результаты наблюдения детских гастроэнтерологов показали, что у подавляющего большинства детей с гастроэнтерологической патологией имеют место сочетанное поражение различных отделов ЖКТ, высокая частота вы-

явления кишечного дисбактериоза и реактивного панкреатита, при этом основной причиной развития патологии пищеварительной системы авторы считают острые и хронические инфекционные заболевания [1]. Перенесенные в детском возрасте ОКИ рассматриваются наряду с неврологической патологией, искусственным вскармливанием, пищевой сенсibilизацией в качестве критериев раннего формирования и развития заболеваний гастродуоденальной зоны [2, 3].

В последние годы достаточное количество публикаций посвящено распространенности лактазной недостаточности, панкреатитов, функциональных нарушений билиарного тракта и декомпенсированных дисбиотических нарушений у детей при ОКИ и связанным с ними неблагоприятным течением периода реконвалесценции [4–10]. Известно, что у детей при ОКИ, получивших успешно этиотропную, регидратационную и дезинтоксикационную терапию, не купируются нарушения микробиоценоза. По данным многочисленных исследований, у 95–100% больных ОКИ возникают нарушения микрофлоры кишечника, оказывающие существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания, способствуют хронизации процесса и снижают эффективность проводимой терапии [11–13].

Для корреспонденции: Григорович Марина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. семейной медицины института после-дипломного образования КГМА, e-mail: semya@kirovgma.ru

Опыт использования антибиотиков не позволяет в настоящее время однозначно решить проблему лечения острых диарей только с помощью препаратов данной группы. Сегодня не вызывает сомнений факт, что в патогенезе заболеваний ЖКТ существенна роль нарушения биоценоза кишечника. Общеизвестно, что нарушение микробного пейзажа кишечника становится одной из предпосылок для развития пищевой аллергии и ряда аллергических заболеваний, связанных с ней [14]. Кишечная микрофлора человека обсуждается как возможный этиологический фактор при неспецифических воспалительных заболеваниях в совокупности с генетической детерминированностью, нарушением кишечной проницаемости, иммунного гомеостаза хозяина [15]. Не случайно, пациентов с нарушением микробиоценоза кишечника даже при отсутствии клинических проявлений рассматривают как группу риска возникновения ОКИ, функциональных расстройств ЖКТ и других заболеваний инфекционной и неинфекционной природы [16, 17].

Однако нередко под маской синдрома дисбактериоза кишечника остаются нераспознанными другие вышеперечисленные состояния, что выражается в неэффективности проводимого лечения или отсутствии стабильного эффекта после его окончания [13, 18]. По сведениям А. Н. Антоненко (2006), у 91% детей первых трех лет жизни в остром периоде инфекционной диареи возникает вторичная лактазная недостаточность, признаки которой при общепринятой тактике лечения ОКИ в 80% случаев сохраняются к выписке из стационара [19]. В анамнезе данных пациентов часто прослеживается взаимосвязь между лактазной недостаточностью, желудочно-кишечной дисфункцией и пищевой аллергией [20].

Существует мнение о связи персистирующей ротавирусной инфекции с формированием хронической лактазной недостаточности и сахарного диабета 1-го типа [21]. Отечественными исследователями [22] было показано, что ротавирусный антиген методом иммуноферментного анализа обнаруживается в фекалиях 21,2% детей с затяжными диареями, у 37,7% – с реактивным панкреатитом, у 10% – с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, многократно превышая частоту обнаружения данного антигена у детей группы контроля (3,1%). При иммуноморфологических исследованиях биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки получены доказательства этиопатогенетической связи синдрома дисахаридазной недостаточности с хронической персистирующей ротавирусной инфекцией.

По данным Л. Ю. Зайцевой и соавт. [23], наиболее частым осложнением ОКИ бактериальной этиологии у детей в возрасте от 1 года до 3 лет был реактивный панкреатит, а у детей грудного возраста – дисбиотические нарушения кишечника. Изменения поджелудочной железы (наличие гиперэхогенных включений, увеличение размеров) при УЗИ наблюдаются у большинства больных ОКИ (93,5% случаев); характер изменений зависит от тяжести заболевания, типа диареи, возраста пациентов и коррелирует с показателями переваривающей функции поджелудочной железы. Катамнестическое наблюдение подтвердило взаимовлияние тяжести ОКИ, типа диареи, возраста, а также наличия в анамнезе патологии ЖКТ и выраженности изменений поджелудочной железы [24]. Так, при обследовании 400 детей в остром периоде ОКИ методом УЗИ у всех выявлено увеличение поджелудочной железы, в 2–3 раза превышающее нормальное, а также снижение эхогенности за счет отека. При этом внешнесекреторная функция железы, оцениваемая по активности панкреатических ферментов (липаза, амилаза) оставалась в пределах нормы. Повторное исследование этих больных при выписке из стационара документировало возрастные нормальные показатели. В результате чего авторы заключили, что увеличение под-

желудочной железы является следствием реактивного отека на фоне перенесенного инфекционного процесса и только заместительную ферментотерапию считают недостаточной [25].

Определение состояния моторики желчевыводящих путей у 961 ребенка при ОКИ показало, что практически каждый 4-й пациент с острой диареей, особенно при массивном инфицировании, имеет тот или иной вариант перегиба желчного пузыря, что свидетельствует о необходимости использования в терапии таких больных препаратов, влияющих на двигательную функцию желчевыводящих путей [26]. Представлены сведения о наличии у большинства (76%) детей в периоде разгара кишечных инфекций признаков гипомоторного расстройства желчного пузыря, которые сохраняются на протяжении 1–3 мес и более [27]. Показано, что функциональные расстройства билиарного тракта оказывают влияние на начальные проявления ОКИ (рвота и боли в животе предшествуют другим симптомам) и разгар болезни – в виде большей продолжительности диспептического и болевого синдрома – и могут стать причиной развития постинфекционных нарушений пищеварения после перенесенной ОКИ [4]. На основании полученных результатов авторы обосновывают целесообразность использования УЗИ органов брюшной полости в качестве скринингового метода с целью своевременного выявления и коррекции функциональных расстройств билиарного тракта и поджелудочной железы.

Ряд исследований посвящен выяснению связи заболеваний ЖКТ с ранее перенесенными ОКИ бактериальной этиологии у взрослых. Так, еще А. Ф. Подлевский и соавт. (1979) отмечали, что у 66,9% взрослых пациентов, переболевших сальмонеллезом, спустя 1–5 лет диагностировались такие заболевания, как хронический колит, дискинезия желчевыводящих путей и др. [28]. Позднее в другом исследовании были выявлены патогенетические предпосылки для возможного развития заболеваний ЖКТ у взрослых после перенесенного сальмонеллеза, о чем свидетельствует повышенная пролиферативная активность эпителия и признаки затяжной репарации слизистой оболочки толстой кишки у реконвалесцентов спустя 120 дней после перенесенного заболевания [29].

У большинства больных при ОКИ различной этиологии (шигеллезной, сальмонеллезной, кампилобактериозной) в разгаре болезни часто возрастают толщина слизистой оболочки толстой кишки и глубина ее кишечных желез [30], что связано с межжелезистым отеком собственной пластинки вследствие микроциркуляторных расстройств и множественных геморрагий [31]. Токсины шигелл и сальмонелл провоцируют трофические изменения в тканях толстой кишки, которые нередко длительно сохраняются. Так, спустя 90–120 дней у 39,1% обследованных реконвалесцентов сальмонеллеза были зарегистрированы признаки остаточного воспаления, а у 13,1% – признаки затянувшейся репарации слизистой оболочки в виде усиленной макрофагальной реакции и изменения линейных параметров слизистой оболочки толстой кишки [32].

При оценке экзотоксинов в биосредах организма 273 взрослых, больных ОКИ, к моменту выписки из стационара маркеры токсинов кишечных бактерий в кале сохранялись у 12,5% пациентов [33]. Авторы делают вывод, что полное прекращение выявления в копрофильtrate О-антигенов и токсинов может служить показателем высокой эффективности проведенного лечения. Отмечено, что у реконвалесцентов ОКИ в течение длительного времени сохраняется кишечная симптоматика в сочетании с изменением состава фекальной микрофлоры без роста патогенных бактерий и определяются признаки затяжной репарации слизистой оболочки кишки [16, 34–41]. Последнее, по мнению ряда авторов, имеет большое значение в формировании болезней кишечника [8, 42–45].

Все чаще появляются сообщения о том, что клинические проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК) нередко развиваются после перенесенных ОКИ. Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез СРК остаются до конца не изученными. В соответствии с современными представлениями, сформулированными в Римских критериях III, СРК рассматривается как биопсихосоциальное расстройство, в основе развития которого лежат два основных патологических механизма – психосоциальное воздействие и сенсомоторная дисфункция кишечника [46–48]. Вместе с тем в настоящее время представляется важной роль возбудителей ОКИ в механизмах развития СРК как пускового фактора. Стойкие нейроиммунные повреждения, развивающиеся после перенесенных кишечных инфекций, рассматриваются в качестве возможной причины сенсомоторной дисфункции и представляются третьим весомым компонентом в патогенезе заболевания. Значимость данного фактора определяется широким распространением ОКИ среди населения, особенно в детском возрасте.

Результаты многочисленных исследований, проводимых с 1994 г., свидетельствуют о наличии связи СРК с перенесенным острым гастроэнтеритом. У 7–33% пациентов после эпизода ОКИ в период от 3–4 мес до 6 лет развивается клиническая картина СРК с преобладанием диареи [49–53]. По данным И. Н. Ручкиной и А. И. Парфенова (2006), маркеры ОКИ обнаружены у 71,1% взрослых с СРК. Установлено, что СРК – частая патология у детей и подростков, существенное значение в развитии которой наряду с другими негативными воздействиями на организм имеют также ОКИ, нередко неоднократные [54]. Доказано, что ОКИ являются существенным фактором развития СРК, поскольку у многих (5–20%) детей после перенесенной кишечной инфекции наблюдается клиническая картина функционального расстройства кишечника [55]. У данных пациентов отмечается ускоренный кишечный транзит, расстройство висцеральной чувствительности, мальабсорбция желчных кислот, повышенная проницаемость кишечной стенки. На наличие возможных воспалительных изменений кишечной слизистой указывает повышение показателей провоспалительных цитокинов. Нельзя не учитывать роль изменений микробиоценоза кишечника, с высокой частотой обнаруживаемых у детей при СРК.

Не у всех лиц, перенесших ОКИ, развивается постинфекционный СРК. К факторам риска возникновения данного симптомокомплекса разные авторы относят женский пол, возраст моложе 60 лет, отсутствие рвоты, затянувшуюся диарею после перенесенной инфекции, склонность к соматизации, стрессы в течение года перед перенесенной инфекцией, применение антибактериальных препаратов для лечения инфекций [51, 56–58]. При анализе исходов вирусных гастроэнтеритов установлено, что значимым фактором риска развития постинфекционного СРК является рвота как косвенный показатель патогенной нагрузки и тяжести заболевания [59].

У больных постинфекционным СРК определяются дисбиотические явления, которые приводят к стойкой гиперреактивности и гиперсенситивности кишечной стенки и сцепленными с ними функциональными изменениями в центральной нервной системе [47]. Выраженные нарушения микрофлоры способствуют формированию воспалительного процесса с нарушением функций кишечника: моторной, пищеварительной и сорбционной, что подтверждается также микроскопическими исследованиями кала (наличие нейтрального жира, жирных кислот, крахмала, йодофильной флоры, соединительной ткани, лейкоцитов и слизи); химическими – снижение рН и биохимическими – повышение содержания ферментов: щелочной фосфатазы и амилазы [60].

Таким образом, в настоящее время важной задачей является нивелирование риска формирования гастроэнтерологи-

ческой патологии у пациентов, перенесших ОКИ. Одним из возможных путей повышения качества жизни, достижения более быстрой и стойкой ремиссии пациентов с ОКИ является разработка вопросов диагностики, прогнозирования и своевременной коррекции возможных отклонений в периоде реконвалесценции. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят с новых позиций подойти к пониманию патогенетических механизмов гастроэнтерологической патологии и их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочко А. В., Селеменова Н. В. Опыт работы гастроэнтеролога в условиях детской поликлиники // Материалы I Конгресса педиатров-инфекционистов России, декабрь 2002 г. Москва. – М., 2002. – С. 23–24.
2. Карян Г. Л. Особенности метаболического и психического статуса у детей с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта и превышением массы тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
3. Авдеева Н. В. Особенности гастродуоденальной патологии и течение адаптационного периода у детей к условиям дошкольного учреждения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2009.
4. Саятина С. С. Состояние билиарной системы и поджелудочной железы после перенесенной ротавирусной инфекции у детей в возрасте до 3 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2005.
5. Горелов А. В., Лихачева И. А., Кожевникова Е. Особенности течения острых кишечных инфекций у детей с функциональными расстройствами билиарного тракта // Инфекц. бол. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 72–74.
6. Левин Д. Ю. Клинико-лабораторная характеристика ротавирусной инфекции у детей, эффективность различных методов лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2006.
7. Эйберман А. С., Саятина С. С. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики // Материалы VI Конгресса детских инфекционистов России. – М., 2007. – С. 194.
8. Литяева Л. А., Федосеева М. С. Сравнительная оценка эффективности лактосодержащих пробиотиков у детей с реактивной панкреатопатией // Дет. инфекции. – 2008. – № 2. – С. 67.
9. Ушакова А. Ю. Применение пробиотиков для коррекции клинико-микробиологических и морфометрических нарушений у детей с инфекционной острой и хронической гастроэнтерологической патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
10. Simacahron N., Tongpenyai Y., Tongtan O. Randomized, double-blind clinical trial of a lactose-free and a lactose-containing formula in dietary management of acute childhood diarrhea // J. Med. Assoc. Thai. – 2004. – Vol. 6. – P. 641–649.
11. Волков А. И., Варначева Л. Н., Сазанова Н. Е. и др. Синдром хронической диареи у детей раннего возраста, дифференциальная диагностика, лечение, профилактика: Учеб. пособие. – Н. Новгород, М., 2008.
12. Березина Л. В. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного назначения пробиотиков в терапии ОКИ у детей грудного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009.
13. Эйберман А. С., Спиваковский Ю. А. Инфекционные и соматические аспекты пробиотической коррекции дисбиоза у детей // Материалы VII Конгресса детских инфекционистов России. – М., 2008. – С. 172–173.
14. Макарова С. Г., Боровик Т. Э. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции // Вопр. соврем. педиатр. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 82–91.
15. Лоранская И. Д. Изменение микрофлоры кишечника у больных после холецистэктомии, современная немедикаментозная коррекция // Тезисы докладов Научно-практического семинара “Дисбактериоз. Миф или реальность?”. – М., 2003. – С. 27–29.
16. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М., 2007.
17. Лобзин Ю. В., Захаренко С. М. Этиотропная терапия острых ки-

- шечных инфекций // Инфекц. бол. – 2009. – № 3. – С. 62–68.
18. Яцук Г. В., Беляева И. А. Современные представления о дисбиозе кишечника // Материалы II Конгресса детских инфекционистов России. – М., 2003. – С. 223–224.
 19. Антоненко А. Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, основные методы ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
 20. Самсыгина Г. А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 52–57.
 21. Yoshida A., Kavamitu T., Tanaka R. et al. Rotavirus encephalitis: detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child text // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1995. – Vol. 14, N 10. – P. 914–916.
 22. Учайкин В. Ф., Талалаев А. Г., Новикова А. В. и др. Роль ротавирусов в хронической гастроэнтерологической патологии у детей // *Дет. инфекции.* – 2003. – № 1. – С. 10–12.
 23. Заицева Л. Ю., Бречка В. Г., Самуйленкова В. С. Структура осложнений острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей // Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов России, декабрь 2009. – М., 2009. – С. 49.
 24. Никулдина Е. В., Пыков М. И., Тимина В. П. Состояние поджелудочной железы при острых кишечных инфекциях (по данным УЗИ) // Материалы I Конгресса педиатров-инфекционистов России “Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей”, декабрь 2002. – М., 2002. – С. 136–137.
 25. Рогинко С. М., Писарев А. Г. Поражение поджелудочной железы у детей при острых кишечных инфекциях и вирусных гепатитах по данным УЗИ // Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов России, декабрь 2009. – М., 2009. – С. 114.
 26. Хохлова Е. Н., Шатнев Ю. В., Никитина Л. В. и др. Изменение моторики желчевыводящих путей при острых кишечных инфекциях у детей // Материалы VIII конгресса детских инфекционистов России, декабрь 2009. – М., 2009. – С. 147.
 27. Лихачева И. А. Особенности течения и терапии острых кишечных инфекций у детей с функциональными расстройствами билиарного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.
 28. Подлевский А. Ф., Александрова В. Р., Смирнова С. А. и др. Последствия перенесенного сальмонеллеза // Острые кишечные инфекции. – Л., 1982. – Вып. 6. – С. 113–117.
 29. Borovskaya T. F., Timoshin S. S., Mokretsova E. V. Characteristics of cells proliferation of large intestine mucous membrane in infectious colitis of different stages // 5-th International Symposium on Inflammatory Bowel Diseases. – Jerusalem, 1997. – P. 49.
 30. Mathan M. M., Mathan V. I. Morphology of rectal mucosa of patient with shigellosis: [Pap], Workshop Invas Diarrheas Shigellosis end Dysentery, Bangkok, 7–9 Dec. 1988 // *Rev. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 13, Suppl. 4. – P. 314–318.
 31. Щербаков И. Т. Патоморфология слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при острых бактериальных и вирусных кишечных инфекциях и хронических колитах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995.
 32. Мокрецова Е. В. Клиника и патоморфологические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
 33. Белая О. Ф., Голазан Н. М., Андрейкайтэ Н. А. Выявление маркеров токсинов кишечных бактерий для диагностики и оценки эффективности лечения острых кишечных инфекций // *Фарматека.* – 2010. – № 4. – С. 58–62.
 34. Юцук Н. Д., Фролов В. М., Пересадин Н. А. Вторичные иммунодефициты в патогенезе затяжных форм кишечных инфекций и перспективы их иммунокоррекции // *Тер. арх.* – 1993. – № 1. – С. 12–15.
 35. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Потапова В. Б., Осипов Г. А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника или хронический колит? // Материалы V Съезда о-ва гастроэнтерологов России и XXXII сессии ЦНИИГ. – Москва. 3–6 февр. 2005. – М., 2005. – С. 482–483.
 36. Ручкина И. Н., Парфенов А. И., Осипов Г. А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника – новое направление в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний // *Consilium Medicum.* – 2006. – Экстравып. – С. 8–12.
 37. Луцук А. С., Васильева Н. А., Качор В. А. и др. Аэроколонотерапия в комплексном лечении постинфекционных колитов // Международный Евроазиатский конгресс по инфекционным болезням, июнь 2008. – Витебск, 2008. – С. 222–223.
 38. Ringel Y., Drossman A. Irritable Bowel Syndrom: Classification and conceptualization // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 35, N 1. – P. 7–10.
 39. Spiller R. C. Infection as a cause of irritable bowel syndrome // *Hosp. Med.* – 2003. – Vol. 64, N 5. – P. 270–274.
 40. Kalantar J. S., Talley J., Zinsmeister A. R. et al. Is irritable bowel syndrome more likely to be persistent in those with relatives who suffer from gastrointestinal symptom? A population-based study at three time points // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17, N 11. – P. 1389–1397.
 41. Parry S., Forgacs I. Intestinal infection and irritable bowel syndrome // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 17, N 1.
 42. Калинин А. В., Златкина А. Р., Белоусова Е. А. и др. Этиология, патогенез, клиника и принципы лечения синдрома избыточного газообразования в кишечнике // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2000. – Т. 10, № 2. – С. 63–66.
 43. Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии. – М., 2003. – С. 12–18.
 44. Attar A., Flourie B., Rambaud J. C. et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: Grossover, Randomized Trial // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 117. – P. 794–797.
 45. Cuoco L., Cammarota G., Jorizzo R. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and symptoms of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 2281–2282.
 46. Маев И. В., Черемушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // *Consilium Medicum.* – 2007. – № 1. – С. 29–34.
 47. Симаненков В. И., Суворов А. Н., Захаренко С. М. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотикам? // *Инфекц. бол.* – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 68–76.
 48. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III. Process // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, N 5. – P. 1377–1390.
 49. McKendrick M. W., Read N. W. Irritable bowel syndrome post salmonella infection // *J. Infect.* – 1994. – Vol. 29, N 1. – P. 1–3.
 50. Rodriguez L. A., Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis cohort study // *Br. Med. J.* – 1999. – Vol. 318. – P. 565–566.
 51. Neal J. R., Barker L., Spiller R. C. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome 6 a six follow up study // *Gut.* – 2002. – Vol. 51, N 3. – P. 410–413.
 52. Neal J. R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients // *Br. Med. J.* – 1997. – Vol. 314, N 7083. – P. 779–782.
 53. Spiller R. C., Jenkins D., Thornley J. P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut.* – 2000. – Vol. 47, N 6. – P. 804–811.
 54. Liu Dong et al. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: A school-based study // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116. – P. 393–396.
 55. Запруднов А. М., Царькова О. Н., Харитонова Л. А. Функциональные расстройства кишечника и хронические запоры у детей // *Вопр. дет. диетол.* – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 66–80.
 56. Gwee K. A., Leong Y. L., Graham C. et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction // *Gut.* – 1999. – Vol. 44, N 3. – P. 400–406.
 57. Tornblom H., Holmvall P., Svenungsson B. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, N 4. – P. 461–464.
 58. Lehler J. K., Lichtenstein G. R. Irritable bowel syndrome // *Emedicine.* – 2007. – Vol. 8. – P. 1112–1119.
 59. Marshall J. K., Thabane M., Borgiaonkar M. R. et al. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, N 4. – P. 457–460.
 60. Горленко О. М., Янковская А. О., Кишко Н. Ю. и др. Эндозкология новорожденных детей с неонатальной желтухой // Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов России, декабрь 2009. – М., 2009. – С. 34.

Поступила 11.03.12

ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.9-022-036.22:519.24

*Е.И. Змушко, Е.В. Чурносов, Е.Е. Шувалова***СИСТЕМНАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (НА МОДЕЛЯХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ)**

ФГБ ВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Настоящая работа посвящена разработке системного подхода к оценке факторов риска, которые отражают различные стороны процесса, предопределяющего появление новых случаев инфицирования [6, 8, 10]. С целью оценки и раскрытия механизмов этого процесса множество факторов риска целесообразно систематизировать и объединить в единую многоуровневую пространственно-временную систему. На первом уровне системы располагаются одиночные количественные оценки факторов риска инфицирования для каждого обследованного: f_1, f_2, \dots, f_n , где n – количество факторов риска.

На втором уровне для каждого индивидуума вычисляется интегральная оценка риска инфицирования ($f_{\text{инт}}$):

$$f_{\text{инт}} = \sum_{i=1}^n k_i f_i,$$

где k_i – весовой коэффициент, определяющий значимость i -го фактора. Коэффициенты значимости определяются посредством методов экспертных оценок [1]. Величина интегральной оценки определяется в диапазоне от 0 до 1 (на грани заболевания).

Далее, начиная с третьего уровня и выше, формируются уровни групповой оценки риска инфицирования. С этой целью строятся гистограммы распределения интегральных оценок риска для различных групп населения и территорий. По горизонтальной оси каждой гистограммы откладываются интегральные оценки риска инфицирования, нормированные от нуля до единицы, а по вертикальной оси – количество обследованных, соответствующих этой оценке. При этом чем выше уровень оценки, тем группы более укрупняются. В результате на последнем, высшем, уровне строится одна гистограмма, интегрирующая всех обследованных.

Построенную систему оценок можно рассматривать как модель риска появления новых случаев инфицирования. Исследование этой системы удобно реализовать на основе сочетания двух основных методов системного подхода: синтеза и анализа [2, 5]. Первый из них предполагает оценку риска инфицирования в динамике от простого к сложному, т.е. от одиночных факторов риска отдельных индивидуумов к оценке целой группы обследованных.

Второй метод – анализ основан на динамической оценке системы в обратном направлении: от сложного к простому в направлении дезинтеграции. Так, в случае выявления неблагоприятной группы населения в отношении риска распространения инфекции необходимо последовательно перейти от этой группы на более низкие уровни интеграции, анализируя следующую причинно-следственную цепочку: неблагоприятная группа на n -ом уровне → самая неблагоприятная из подгрупп, входящих в эту группу на $n-1$ -уровне → ... → интегральные оценки факторов риска отдельных людей (второй уровень снизу) → сравнительный анализ отдельных факторов риска на первом уровне.

В итоге должны быть решены следующие задачи: выявление с помощью гистограмм неблагоприятных групп или территорий, анализ причин этого неблагоприятия на нижних уровнях (1 и 2) и, исходя из результатов этого анализа, принятие направленных решений по снижению выявленного риска возникновения очага заболеваемости.

Представленная модель оценки риска инфицирования может быть положена в основу построения автоматизированных систем контроля распространения различных инфекций [3, 9].

Была проведена апробация разработанной системы для оценки риска распространения различных инфекций. Так, в Ненецком национальном округе осуществлен системный анализ риска распространения туберкулеза в группе поселков [7]. В качестве факторов риска первого уровня рассматривались результаты индивидуального обследования населения в соответствии с разработанным перечнем факторов. Все данные об обследованных были разделены на 2 группы: оценки влияния среды обитания (V) – характеристики образа жизни, условий труда, климатические параметры, и т.п. и оценки состояния человека с позиции риска начала туберкулезного процесса (R), например по рентгенологическим характеристикам.

Далее на втором уровне системы в соответствии с формулой, указанной выше, для каждого обследованного были вычислены две интегральные оценки риска заболевания туберкулезом. Одна из них отражает степень предрасположенности обследованного к заболеванию туберкулезом (R), а другая – риск влияния среды обитания (V).

На третьем уровне системы оценки осуществлено определение риска распространения туберкулеза в каждом поселке. С этой целью были построены гистограммы распределения жителей поселков по полученным на втором уровне индивидуальным интегральным оценкам (R, V).

И наконец, на четвертом уровне оценки построены гистограммы, объединяющие все исследуемые поселки, т.е. осуществлено максимальное укрупнение оценок по всей обследованной территории.

В результате было проведено ранжирование поселков по степени риска распространения инфекции и определены причинно-следственные связи, определяющие выявленные различия поселков по риску заболевания туберкулезом.

Аналогичные исследования были проведены в Калининградской области применительно к анализу риска распространения ВИЧ-инфекции среди различных групп испытуемых [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бешелев В.Д., Гурвич Ф.Г. Математико-статистические методы экспертных оценок. – М., 1980.
2. Волкова В.Н., Денисов Ф.Ф. Основы теории систем и системного анализа. – СПб., 1997.
3. Змушко Е.И., Чурносов Е.В., Томашевский А.Ф. Системная оценка риска распространения инфекционных заболеваний // Материалы 3-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011. – С. 139.
4. Лобзин Ю.В., Чурносов Е.В., Болахан В.Н. Автоматизация контроля за процессами, определяющими риск распространения ВИЧ-инфекции // Воен.-мед. журн. – 2005. – № 7. – С. 274–278.
5. Системный анализ и принятие решений: Словарь-справочник / Под ред. В.Н. Волковой, В.Н. Козлова. – М., 2004.
6. Томашевский А.Ф., Чурносов Е.В., Безруков А.Е. Предупредительный эпидемиологический надзор при туберкулезе // Материалы 7-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 28.
7. Томашевский А.Ф., Чурносов Е.В. Системный контроль риска распространения туберкулеза (методологические аспекты) // Вестн. Санкт-Петербург. гос. акад. им. И. Мечникова. – 2004. – № 4. – С.179–183.
8. Чурносов Е.В., Платошина О.В. Количественная оценка риска инфицирования ВИЧ половым путем // Второе Региональное совещание-семинар специалистов Дальнего Востока по профилактике ВИЧ-инфекции: Тезисы докладов. – Якутск, 1992. – С.29–33.
9. Чурносов Е.В., Платошина О.В., Рушневская Е.Н., Змушко Е.И. Разработка методов и автоматизированной системы для оценки и прогнозирования распространения ВИЧ на территориях с низким уровнем инфицирования населения // Юбилейная науч.-техн. конф., посвящ. 60-летию основания кафедры общей и военной эпидемиологии: Тезисы докладов. – СПб., 1996. – С.51–52.
10. Churnosov E.V., Smolskaja T.T., Gvozd A.B. New approach to estimation of epidemiological situation and forecasting of HIV-infection spreading // First International Regional Conference of HIV – Infection: Abstract Book. – St. – Petersburg, 1994. – P. 10.

Поступила 30.03.12

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

© М. Ш. КНОПОВ, В. К. ТАРАНУХА, 2012

УДК 614.4:92 Высокович

*М. Ш. Кнопов, В. К. Тарануха***ВИДНЫЙ УЧЕНЫЙ И ОРГАНИЗАТОР САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЛА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ ПРОФЕССОРА В. К. ВЫСОКОВИЧА)**

Российская медицинская академия последипломного образования, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В статье представлен жизненный и творческий путь видного отечественного эпидемиолога и бактериолога, талантливого организатора здравоохранения, замечательного педагога, доктора медицины профессора Владимира Константиновича Высоковича.

Ключевые слова: В. К. Высокович, эпидемиология, бактериология



В становление и развитие отечественной эпидемиологии весомый вклад внес один из видных ее представителей, талантливый эпидемиолог, бактериолог и патологоанатом, замечательный организатор здравоохранения, прекрасный педагог, доктор медицины профессор Владимир Константинович Высокович. Солидные научные труды в различных областях эпидемиологии и плодотворная практическая деятельность снискали ему всеобщее уважение и признание в широких кругах медицинской общности страны.

В научном творчестве В. К. Высоковича были представлены патологическая анатомия, общая патология (ныне патологическая физиология), микробиология, эпидемиология, эпизоотология. Большую часть своей научной жизни он возглавлял кафедру патологической анатомии медицинского факультета Киевского университета. Однако подавляющее большинство опубликованных им научных работ (всего их около 100) относится к области эпидемиологии. Вопросам теоретической и практической эпидемио-

логии он посвящал и свои общественные выступления, которые нередко приводили к столкновению с властями, к репрессиям с их стороны.

В. К. Высокович родился 28 января 1854 г. в г. Гайсине Подольской губернии (Украина). В 1871 г. окончил гимназию с золотой медалью и поступил на медицинский факультет Харьковского университета, который закончил в 1876 г. В 1882 г. защитил докторскую диссертацию «О заболевании кровеносных сосудов при сифилисе». С 1883 г. Владимир Константинович был приват-доцентом кафедры патологической анатомии Харьковского университета.

В дальнейшем в течение двух лет (1884–1886) проходил усовершенствование в Германии в Геттингене – научном центре, известном своими естественно-научными и философскими школами и традициями. В Геттингене он занимался в двух школах: К. Флюгге – ближайшего ученика и продолжателя Роберта Коха в области микробиологии, которую тогда чаще называли бактериологией и А. Орта – в области патологической анатомии. Результатом его работы у К. Флюгге явилась статья «О судьбе микроорганизмов, инъецированных в кровь» (*Zeitschrift für Hygiene*, 1885, Hand 1), весьма положительно встреченная в специальной медицинской литературе. В 80-х годах XIX столетия существовал взгляд, что введенные в кровь микроорганизмы выделяются с мочой. Микроскопическое исследование органов подопытных животных, проведенное В. К. Высоковичем, показало, что микроорганизмы захватываются в органах: селезенке, печени, почках, костном мозге, лимфатических узлах и что “защитительная способность организма лежит в структуре его сосудистых клеток и именно в их эндотелиальных клетках” (Высокович В. К.).

На протяжении всей своей дальнейшей научной деятельности Владимир Константинович придавал особое значение эндотелиальным клеткам в защитных свойствах организма. Об этом он неоднократно повторял и на лекциях, и в частных беседах. Совместно с И. И. Мечниковым он создал учение о

Для корреспонденции: Кнопов Михаил Шмулевич, проф. каф. медицины катастроф Российской медицинской академии последипломного образования, доктор мед. наук, проф., e-mail: RMAPO.RU

ретикулоэндотелиальной системе, решающая роль в разработке которого ошибочно приписывалась немецким ученым. В. К. Высокович открыл способность эндотелиальных клеток соединительной ткани захватывать вводимые в кровь микробы; доказал, что судьба микробов во внутренних органах (печень, селезенка, костный мозг) зависит от степени патогенности возбудителя.

Итогом его работы у А. Орта стала публикация «К учению об эндокардите» (Virchows Archiv, 1885, Hand 1). Эта работа касалась развития эндокардита в эксперименте. Проводя через сонную артерию кролика тонкую проволоку, В. К. Высокович травмировал клапаны сердца, затем вводил через ушную вену стафилококки, в результате чего развивался эндокардит. Эти исследования послужили основанием для разъяснения вопроса развития эндокардитов не только в эксперименте, но и у человека.

Целый ряд экспериментальных работ В. К. Высоковича посвящен проблеме повреждения тканей и развития инфекций, восприимчивости организма и иммунитета. Им были опубликованы оригинальные работы по холере, туберкулезу, менингиту. Вернувшись из командировки в Харьков, молодой ученый возглавил бактериологическую лабораторию (впоследствии бактериологический институт). В. К. Высоковича дважды (1885, 1895) избирали заведующим кафедрой общей патологии медицинского факультета Харьковского университета, но оба раза он не был утвержден в этой должности Министерством народного просвещения. В условиях царившей в России в 80–90-х годах XIX столетия реакции министерство сомневалось в благонадежности молодого ученого. В дальнейшем Владимир Константинович в течение 9 лет (1887–1896) работал прозектором на кафедре патологической анатомии Харьковского университета. Одним из его открытий в этот период деятельности является установление туберкулезной природы «золотухи» (1890). В 1894 г. он независимо от А. Вейксельбаума доказал микробную этиологию цереброспинального менингита. В звании профессора и в должности заведующего кафедрой патологической анатомии медицинского факультета Киевского университета он был утвержден только в 1896 г., будучи избранным в 1895 г.

Кроме работы в Киевском университете В. К. Высокович состоял членом Совета Киевского бактериологического института и руководил научно-исследовательской и производственной работой последнего. Благодаря тому научному и общественному авторитету, которым пользовался Владимир Константинович, ему удалось много сделать для развития бактериологического института в Киеве. Результаты своих исследований В. К. Высокович широко внедрял в медицинскую практику и первый в России и один из первых в Европе стал проводить предохранительные прививки против брюшного тифа. В 1898 г. Владимир Константинович приготовил вакцину из агаровых брюшно-тифозных культур, убитых прибавлением фенола. Он с успехом провел прививки брюшно-тифозной вакцины в воинских

частях во время эпидемии. Никто из тех, кому были сделаны прививки, не заболел.

В 1897 г., когда в Индии вспыхнула эпидемия чумы, В. К. Высокович был командирован в Бомбей во главе российской научной экспедиции с целью изучения чумы и разработки эффективных мер борьбы с ней. Вместе с ним в состав экспедиции входил тогда еще молодой Даниил Кириллович Заболотный. В 1898 г. результаты работы этой экспедиции по борьбе с чумой в Индии были переданы Королевскому научному обществу в Лондоне и опубликованы в трудах 3-го Международного медицинского конгресса в Англии.

Во время русско-японской войны 1904–1905 гг. Владимир Константинович являлся одним из основных организаторов противоэпидемических мероприятий в Российской армии – на территории Маньчжурии, Северной Кореи, Дальнего Востока России.

Большую работу провел В. К. Высокович совместно с Д. К. Заболотным по научному руководству борьбой с эпидемией чумы в Одессе в 1910–1911 гг. Он принимал активное участие в заседаниях исполнительной санитарной комиссии, в совещаниях «бюро» при бактериологической станции, наблюдал за своевременной эвакуацией больных, результатами бактериологических исследований, осматривал больных чумой. Владимир Константинович неустанно передавал свой опыт врачам, часто посещал с ними бараки, где находились больные чумой, и знакомил их с различными проявлениями этого заболевания.

Для поддержания устойчивого санитарно-эпидемиологического благополучия Киева большое значение имело участие В. К. Высоковича в борьбе с эпидемией холеры, занесенной из Астрахани в 1906–1908 гг. Под руководством Владимира Константиновича в Киевском бактериологическом институте был выделен холерный вибрион из вод Днепра и с полей орошения и таким образом обнаружен очаг заражения. В. К. Высокович настоял на необходимости перевода Киева на артезианское водоснабжение, что и было выполнено, эпидемию удалось быстро ликвидировать.

На протяжении многих лет В. К. Высокович деятельно участвовал в работе комиссии Общества русских врачей в память Н. И. Пирогова по распространению гигиенических знаний в народе. Он был одним из организаторов создания этой комиссии, игравшей в дореволюционных условиях полезную роль.

В 1907 г. в Киеве были открыты женские медицинские курсы, в организации которых Владимир Константинович принимал самое активное участие. На этих курсах он организовал кафедру патологической анатомии, которой руководил до конца своей жизни. В этом же году он организовал первые в стране курсы для усовершенствования врачей по патологической анатомии, на которых обучалось около 40 человек из различных городов России.

В. К. Высокович, хотя и был специалистом по теоретической дисциплине, всегда интересовался клинической медициной. Его иногда приглашали на

консультации к больным, о чем он всегда говорил с гордостью. Это соответствовало его взглядам на органическую связь теоретических и клинических дисциплин в медицине.

Ученики и соратники В. К. Высоковича всегда с большим теплом вспоминали своего учителя. Так, действительный член Академии наук Украинской ССР проф. А. И. Смирнова-Замкова писала: "... Владимир Константинович в общении с людьми отличался большой простотой и доступностью, не давая почувствовать своего превосходства. Он был высокопринципиальным человеком и держал себя очень независимо, всегда настойчиво отстаивая свое мнение, основанное на научных данных, несмотря на то что это часто порождало конфликты с реакционным начальством.

... Я горжусь тем, что могу считать Владимира Константиновича своим учителем. Его убежденные, ясные, точные представления о разнообразных процессах незаметно и как-то естественно, очевидно, благодаря их правильности легли в основу всей моей дальнейшей работы. Его увлечение работой и строгое отношение не только к выводам, но и к ее выполнению, начиная с технического, развивало какое-то особое уважение к проводимой работе. Ни разу за все время, начиная с третьего курса, когда я начала работать в этой области, в которой работаю и сейчас, мне не пришлось пожалеть, что избрала именно эту специальность. Считаю, что в этом я многим обязана своему учителю Владимиру Константиновичу Высоковичу. Он учил мыслить не абстрактно, а основываясь на фактах, он учил работать тщательно, он учил анализировать и синтезировать, и все это проводилось как-то незаметно. И только много позже, ретроспективно можно было охватить и понять все значение как будто таких простых и

ясных положений, которые оправдались через большой промежуток времени после смерти Владимира Константиновича"¹.

Врач Л. Г. Папков в статье, посвященной памяти В. К. Высоковича, отмечал: «...Большая эрудиция и доброе отношение привлекали к Владимиру Константиновичу много лиц за разрешением самых разнообразных вопросов. На каждый вопрос Владимир Константинович отвечал так, как будто много и подолгу работал исключительно над этим вопросом, схватывал мысль с полуслова, сам ее освещал и в таком ясном научном изложении передавал, что получалось полное удовлетворение. Говорил сжато, убежденно: тщательно взвешенная речь была такова, как будто читал по книге. Велико было обаяние, бесконечно было уважение к его большой научной силе и его душевной доброте, ко всей его светлой личности»¹.

В. К. Высокович умер 13 мая 1912 г.

Владимир Константинович прожил сравнительно недолгую жизнь (58 лет), но он смог обогатить разные отрасли медицинской науки крупными открытиями. Видный ученый и талантливый организатор санитарно-эпидемиологического дела, замечательный педагог и человек исключительно доброжелательный к окружающим – таким навсегда вошел в историю отечественной медицины Владимир Константинович Высокович.

Профессор М. Ш. К н о п о в
Доцент В. К. Т а р а н у х а

Поступила 22.03.12

Сведения об авторах

Тарануха Валентин Кириллович, начальник консультативного отдела Филиала № 6 ФБУ 3 Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого МО РФ, канд. мед. наук, доцент.

¹Врачебное дело. – 1954. – № 7. – С. 654.