

Издательство
"Медицина"

Izdatel'stvo Medizina
Publisher

Эпидемиология и инфекционные болезни

Epidemiologiya
i Infektsionnye Bolezni

Двухмесячный научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

4 • 2013

ИЮЛЬ–АВГУСТ

Главный редактор В. В. НИКИФОРОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

В. Б. БЕЛОБОРОДОВ (заместитель главного редактора),
Н. М. БЕЛЯЕВА, А. М. БРОНШТЕЙН, А. М. БУТЕНКО,
Е. В. ВОЛЧКОВА, В. М. ГЛИНЕНКО,
А. В. ИВАНЕНКО, А. И. МАЗУС (научный редактор),
В. А. МАЛОВ, А. Ю. ПРОНИН, Т. В. СОЛОГУБ,
О. В. ШАМШЕВА, Н. Д. ЮЩУК



МОСКВА

**ОАО «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"»**

**"MEDITSINA"
Publishing House**

ЛР № 010215 от 29.04.97

Почтовый адрес

115088, Москва,
Новоостاپовская ул., д. 5,
строение 14

WWW страница: www.medlit.ru

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс 8-499-264-00-90

e-mail: oao-meditsina@mail.ru

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

Адрес редакции:

**107140, Москва, ул. Верхняя
Красносельская, д. 17а, стр. 16**

Зав. редакцией Н. Р. СОБОЛЬ

Тел. 8-499-264-43-33

e-mail: sobolrpj@bk.ru

Редактор *И. Ю. Кренких*

Художественный редактор

Р. Р. Катеева

Технический редактор *Т. В. Нечаева*

Корректор *В. С. Смирнова*

Переводчик *Л. Д. Шакина*

Компьютерная верстка

Е. М. Архипова

Сдано в набор 17.07.2013

Подписано в печать 26.08.2013

Формат 60 × 88½

Печать офсетная

Печ. л. 8,00

Усл. печ. л. 7,84

Уч.-изд. л. 8,50

Заказ 333

**Индекс 72161 для индивидуальных
подписчиков**

**Индекс 72162 для предприятий
и организаций**

Подписной тираж номера 793 экз.

ISSN 1560-9529. Эпидемиол.

и инфекц. бол. 2013. № 4. 1-64

Отпечатано в типографии ООО

«Подольская Периодика»,

142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АЛИЕВ Н. Н.

(Баку)

АНОХИН В. А.

(Казань)

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)

ЛЕБЕДЕВ В. В.

(Краснодар)

ЛОБЗИН Ю. В.

(Санкт-Петербург)

ЛОМОВ Ю. М.

(Ростов-на-Дону)

ЛЬВОВ Д. К.

(Москва)

МАЛОВ И. В.

(Иркутск)

МУСАБАЕВ Э. И.

(Ташкент)

НАГОЕВ Б. С.

(Нальчик)

ПРИСАКАРЬ 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"», 2013

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

**К 100-ЛЕТИЮ ПЕРМСКОЙ КРАЕВОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ**

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Фризен В.И., Наумова Л.М., Семериков В.В. История Пермской краевой клинической инфекционной больницы 4

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Сармометов Е.В., Сергевнин В.И., Вольдшмидт Н.Б., Малкова А.М., Девятков М.Ю. Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней в Пермском крае на современном этапе и пути их решения 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И., Помелова В.Г., Кузнецова Т.И. Клинико-лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Пермском крае 11

Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В., Веселова Е.Л., Шалаева О.В., Меркурьева Е.В. Клиническая эффективность производного адамантана в коррекции постэнцефалитической соматогенной астении 15

Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В., Неболсина А.П., Патракова Л.С., Иванцова С.Г. Исследование уровня нейромедиатора серотонина для прогнозирования развития паралитических форм клещевого энцефалита 19

Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Солодникова Е.А., Бондаренко В.В., Абросимова О.В., Нагаенко А.В., Голикова Е.В., Миникеева М.Р. Поражение дыхательной и нервной систем Streptococcus Pneumoniae у ВИЧ-позитивных пациентов 23

Николенко В.В., Фельдблум И.В., Воробьева Н.Н., Зернина М.Г., Иванова М.В., Семериков В.В., Голоднова С.О. Характеристика поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов через 2 года после иммунизации 27

Зубова Е.С., Семериков В.В., Софронова Л.В. Опыт применения конъюгированной пневмококковой вакцины у детей раннего возраста в Пермском крае 31

Львова И.И., Дерюшева А.В., Леготина Н.С., Сидор Е.В. Клинико-лабораторные особенности герпесвирусной инфекции 6 типа у иммунокомпрометированных детей, наблюдающихся в детской поликлинике 35

Чарушина И.П., Фельдблум И.В., Семериков В.В., Александрова Г.А., Баландина С.Ю., Четина О.А., Метелкина Н.А. Состояние контаминации микромицетами объектов внешней среды инфекционного стационара 39

Чарушина И.П., Воробьева Н.Н., Ляпустин С.Б., Земсков А.Г. Особенности клинического течения инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов 43

Воробьева Н.Н., Иванова Э.С. Перспективы применения фосфазида в схемах противоретровирусной терапии ВИЧ-инфекции 46

Исаева Н.В., Павроз К.А., Гальбрайт Р.Б., Тряслобова М.А. Риск возникновения циррозов печени и наступления летальных исходов при вирусных гепатитах смешанной этиологии 50

ОБМЕН ОПЫТОМ

Фельдблум И.В., Меньшикова М.Г., Данилина Т.В., Окунева И.А., Перминова О.А., Семериков В.В., Павроз К.А. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины "энцевир®" с уменьшенной антигенной нагрузкой при иммунизации детей 3–17 лет по экстренной схеме вакцинации 53

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Воробьева Н.Н., Иванова Э.С. Эффективность отечественного антиретровирусного препарата класса НИОТ в монотерапии ВИЧ-инфекции 58

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Кудрявцева Л.Г., Зуева Н.Г., Сергевнин В.И. Пейзаж и частота выделения возбудителей гнойно-септических инфекций от новорожденных в течение первого года функционирования перинатального центра 61

**ON THE OCCASION OF CENTENARY OF THE PERM
REGIONAL CLINICAL HOSPITAL
FOR INFECTIOUS DISEASES**

EDITORIAL

Friзен V. I., Naumova L. M., Semerikov V. V. The history of the Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases

PROBLEM-SOLVING ARTICLES

Sarmometov E. V., Sergevnin V. I., Voldshmid N. B., Malkova A. M., Devyatkov M. Yu. Actual issues of infectious disease epidemiology and their solutions at the present stage in the Perm Krai

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Teterin V. Yu., Korenberg E. I., Nefedova V. V., Vorobiova N. N., Friзен V. I., Pomelova V. G., Kuznetsova T. I. Clinical and laboratory diagnosis of infections transmitted by Ixodes ticks in the Perm Krai

Sumliyaya O. N., Vorobiova N. N., Karakulova Yu. V., Veselova E. L., Shalaeva O. V., Merkurieva E. V. The clinical efficiency of adamantane derivative in the correction of postencephalitic somatogenic asthenia

Sumliyaya O. N., Vorobkova N. N., Karakulova Yu. V., Nebolsina A. P., Patrakova L. S., Ivantsova S. G. The study of the level of neurotransmitter serotonin for the prediction of the paralytic form of tick-borne encephalitis

Nikolenko V. V., Vorobiova N. N., Naumova L. M., Solodnikova E. A., Bondarenko V. V., Abrosimova O. V., Nagaenko A. V., Golikova E. V., Minikeeva M. R. Respiratory and central nervous system lesions due to Streptococcus Pneumoniae infection in HIV-positive patients

Nikolenko V. V., Feldblyum I. V., Vorobiova N. N., Zernina M. G., Ivanova M. V., Semerikov V. V., Golodnova S. O. Characteristic of pneumococcal post-vaccination immunity in hiv-positive patients through 2 years after immunization

Zubova E. S., Semerikov V. V., Sofronova L. V. The experience of the use of pneumococcal conjugate vaccine in young children in the Perm Krai

Lvova I. I., Deryusheva A. V., Legotina N. S., Sidor E. V. Clinical and laboratory features of HHV-6 infection in immunocompromised children followed up at the children's polyclinic

Charushina I. P., Feldblyum I. V., Semerikov V. V., Aleksandrova G. A., Balandina S. Yu., Chetina O. A., Metelkina N. A. State of the micromycetes contamination of environmental objects of an infectious hospital

Charushina I. P., Vorobiova N. N., Lyapustin S. B., Zemskov A. G. The clinical course of invasive candidiasis in HIV-infected patients

Vorobiova N. N., Ivanova E. S. Prospects of the use of Phosphazide in the schedules of antiretroviral therapy for HIV infection

Isaeva N. V., Pavroz K. A., Gal'braykh R. B., Tryasolobova M. A. Risk of appearance of liver cirrhoses and the onset of lethal outcomes in viral hepatitises of mixed etiology

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Feldblyum I. V., Menshikova M. G., Danilina T. V., Okuneva I. A., Perminova O. A., Semerikov V. V., Pavroz K. A. Evaluation of reactogenicity, safety and immunogenicity of domestic vaccine "EnceVir" with a reduced antigen load in immunization of children 3-17 years old accordingly to emergency vaccination protocol

CASE REPORT

Vorobiova N. N., Ivanova E. S. Effectiveness of domestic antiretroviral NRTI class drug in the monotherapy of HIV infection

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Kudryavtseva L. G., Zueva N. G., Sergevnin V. I. Landscape and isolation rate of septic-purulent nosocomial infections in infants during the first year of functioning of the Perinatal Center

К 100-ЛЕТИЮ ПЕРМСКОЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 614.2:616.9-022-084]:93 (470.53)

В.И. Фризен, Л.М. Наумова, В.В. Семериков

ИСТОРИЯ ПЕРМСКОЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614090, Пермь,
ул. Пушкина, 96

Представлена история становления Пермской краевой клинической инфекционной больницы за 1913–2013 гг. Показаны основные этапы развития медицинского учреждения, его лечебных и лабораторных служб, перспективы их развития.

Ключевые слова: Пермская краевая клиническая инфекционная больница, история

V. I. Frizen, L. M. Naumova, V. V. Semerikov

HISTORY OF PERM REGIONAL CLINICAL HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES

Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

The history line of the Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases through 1913-2013 is presented. There were demonstrated main stages of the establishment of the medical institution, its medical and laboratory services, prospects of their modernization.

Key words: Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, history

История развития инфекционной больницы неразрывно связана с развитием инфекционной службы в Пермском крае. В 1885 г. перед земским собранием был обозначен вопрос об изоляции заразных больных, которые помещались в главном корпусе Александровской больницы. Одним из ключевых решений земского собрания было «построить особые помещения для лечения и изоляции тифозных и заразных инфекционных больных». В дальнейшем возведены два корпуса барачной постройки для пребывания тифозных больных на 24 койки и другой – для лечения заразных больных на 12 коек с тремя изолированными отдельными входами. Отдельно был построен барак для прислуги, ухаживающей за больными, который впоследствии переделан для лечения оспенных больных. Годом позже была построена усыпальница для умерших инфекционных больных и изба для стирки заразного белья. Через 10 лет открыт барак для лечения больных скарлатиной и коревой инфекцией. В конце XVIII века на больничной территории установлены дезинфекционная парофармолиновая камера, мусоросжигающая печь. При этом все постройки деревянного типа.

Необходимость нового строительства инфекционной больницы на территории Перми возникла в

1909–1910 гг. во время внезапно возникшей эпидемии сыпного тифа. Заразные баракы были переполнены инфекционными больными, в основном заболеваемость регистрировалась среди военнослужащих и арестантов Пермской губернской тюрьмы. Весной 1909 г. началась вспышка холеры. Приходилось обеспечивать прием больных холерой с речных судов, курсирующих по р. Кама, организовывать питание заразных больных, помывку, санитарную обработку и лечение. Пермским врачебным сообществом была подготовлена "Программа неотложных профилактических мер по холере", предусматривающая строительство инфекционной больницы.

Заседание Пермского уездного земского собрания 26 мая 1911 г. признало необходимым: во-первых, приступить к постройке заразных бараков в городе Перми на совместные средства города и уездного земства; во-вторых, строить инфекционные корпуса рядом с Александровской больницей; в-третьих, осуществлять строительство лечебных корпусов павильонного типа. В первую очередь проводились строительные работы по открытию тифозного и холерного бараков, а также необходимые хозяйственные постройки.

К 1 июля 1913 г. отделочные работы на зданиях первой очереди земской городской лечебницы для лечения заразных больных были завершены. К этому же сроку утверждено Пермским уездным земским собранием и городской управой при участии старше-

Для корреспонденции: *Фризен Владимир Иванович*, канд. мед. наук, гл. врач ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», e-mail: gkib1@inbox.ru

го врача лечебницы И.М. Напольского "Положение об управлении земско-городской лечебницы для лечения заразных больных".

Согласно постановлению Пермского уездного земского собрания от 09.10.12 и Пермской городской думы от 12.12.1912 лечение осуществлялось бесплатно всем, кроме тех больных, стоимость лечения и содержания которых входило в обязанности губернского или уездного земства, железной дороги, водоуправлений.

В воскресенье 13 октября 2013 г. в 13 ч состоялось торжественное освящение вновь выстроенной земско-городской заразной лечебницы на 100 инфекционных коек, которая начала функционировать с 14 октября 1913 г.

15 октября 1915 г. на совместном заседании Пермского уездного земского собрания и особой "санитарно-противоэпидемической комиссии" принято решение о выделении заразных барачков в отдельную, самостоятельную больницу на 150 инфекционных коек. Возглавил тогда больницу Иван Матвеевич Напольский. В 1917 г. достроено одно кирпичное здание, включающее 5 боксированных палат. В этом же году для обеспечения доброкачественной водой земство соорудило деревянный водопровод с организацией забора воды из Рахмановских ключей, расположенных в 4 км от больницы. Водопроводные трубы были изготовлены из лиственницы и соединялись между собой чугунно-асфальтовыми муфтами. Безаварийно такой водопровод просуществовал до 1976 г.

Первые годы работы лечебницы для заразных больных пришлось на переломный этап в жизни Российского государства: Первая мировая война, февральская революция и октябрьская революция 1917 г., начало гражданской войны и в связи с этим обострение эпидемической обстановки на территории Пермской губернии. Эпидемии оспы, тифов, холеры, кишечных и детских капельных инфекций, малярии уносили жизни большого числа жителей. Одновременно открывались заразные бараки при существующих эвакуационных пунктах, военных госпиталях, а также постепенно развертывались дополнительные инфекционные койки в больнице.

По свидетельству главного врача А.А. Брюхановой в 1919 г. в послевоенные годы больница находилась в ужасающем санитарно-гигиеническом состоянии: не хватало белья, медикаментов, не было запаса дров, электростанция работала с перебоями. Ощущалась острая нехватка медицинских кадров, зачастую прием подозрительных инфекционных больных вела сама главный врач А.А. Брюханова, которая жила на территории больницы и была бессменным дежурным. За добросовестный труд по восстановлению больницы, борьбе с малярией, брюшным тифом Александра Александровна Брюханова была



Рис. 2. Лечебный корпус, размещены гепатологический центр, аптека, кабинет функциональной диагностики.

награждена значком "Отличнику здравоохранения", а позднее в 1951 г. орденом Ленина.

В 1921 г. на медицинский факультет Пермского государственного университета приехал работать врач-инфекционист профессор Г.В. Флейшер. На базе городской заразной лечебницы была организована кафедра инфекционных болезней (рис.1 на второй стр. обложки). Сотрудники кафедры активно участвовали в борьбе с инфекционными заболеваниями.

В 1934 г. в инфекционной больнице было развернуто 200 коек. В 1938 г. скарлатинозное отделение переоборудовано в боксовое. Три бокса для осуществления приема больных и 3 госпитальных бокса для лечения больных с микстинфекциями.

Немалый вклад в дальнейшее развитие инфекционной больницы внесли главные врачи И.А. Дашевский, заслуженный врач РСФСР М.Ф. Николаева. При их участии были организованы и стали работать в 1940 г. рентгенкабинет, в 1941 г. – физиотерапевтический (рис. 2), а в 1952 г. – электрокардиографический кабинеты. Сменившие их в послевоенные годы главные врачи А.А. Молчанова, затем М.А. Зиновьева увеличили коечный фонд до 450 и в 1951 г. открыли аптеку с изготовлением лекарственных средств. В 1958 г. введен в эксплуатацию сборно-щитовой дом, в котором было открыто полиомиелитное отделение, а затем скарлатинозное.

С развитием города Перми, ростом его промышленного потенциала, росло население города и последующие главные врачи П.В. Верховская, А.Ш. Мейтаржев, В.Л. Шанько, В.И. Поздеев внесли свой вклад в создание и развитие материально-технической базы больницы, способствовали внедрению новых медицинских технологий в специфику лечебно-диагностического процесса.

В настоящее время ГБУЗ Пермского края "Пермская краевая клиническая инфекционная больница" – это краевое лечебно-профилактическое учреждение на 400 коек, оказывающее специализированную ме-



Рис. 3. Вспомогательный корпус, размещены дезинфекционно-стерилизационное отделение, прачечная и физиотерапевтический кабинет.

дицинскую помощь (стационарную и амбулаторно-поликлиническую) жителям Пермского края в рамках Программы государственных гарантий. Главными направлениями лечебно-диагностической работы сегодня являются организация доступности и качественное оказание специализированной медицинской помощи населению Пермского края; осуществление работы по установленным медико-экономическим стандартам и порядкам оказания медицинской помощи; подготовка кадров; внедрение в практическую деятельность новых достижений инфектологии и эпидемиологии. Больница является организационно-методическим центром, базой специализации и повышения квалификации врачей-инфекционистов. Имеет следующую структуру коечного фонда: 7 клинических отделений, приемное отделение, 2 отделения реанимации и интенсивной терапии: взрослое и детское, 1 бригада реанимационной помощи детям, 2 консультативно-диагностических центра: гепатологический и клещевых инфекций. Впервые в 1993 г. на Западном Урале открыто амбулаторно-поликлиническое отделение – гепатологический центр (рис. 3), имеющее свои клинические подходы в диагностике и лечении хронических форм вирусной инфекции. В 2012 г. количество коек увеличилось с 300 до 400 за счет присоединения 100 детских инфекционных коек.

Медицинская организация имеет мощную лабораторную службу: лабораторию клинической иммунологии, клинико – диагностическую лабораторию с отделами – клиническим и биохимическим, бактериологическую лабораторию, современные кабинеты – УЗИ, ЭКГ, фибросканирования и рентгенологический. Более десяти лет функционирует дезинфекционно-стерилизационное отделение (см. рис. 2), обеспечивая профилактическую дезинфекционную деятельность. Созданный организационно-методический отдел осуществляет научно-методическое сопровождение врачей-

инфекционистов поликлинических учреждений и госпитальных эпидемиологов медицинских организаций краевого центра. В настоящее время больница является методическим учебным, лечебно-диагностическим и консультативным медицинским учреждением.

В среднем за год пролечивается от 12 694 до 12 789 больных с 126 нозологическими формами. Впервые в 2012 г. в Пермском крае больницей диагностирован и пролечен больной с лихорадкой Западного Нила. Доля выполнения плана койко-дней выросла и составила по программе госгарантий 111,3%, из них по госзаданию 108,2% (в 2011 г. по ПТГ 109,4%). Только в 2012 г. осуществлено 18 345 посещений (в 2011 г. 20 659 посещений), при этом государственный заказ по посеще-

ниям выполнен на 102,8%. В гепатологическом центре принято 11 930 пациентов, получали противовирусную терапию 194 человека с хроническими вирусными гепатитами. Продолжают лечение 84. Только на диспансерном учете состоит более 6000 человек. В последние годы увеличилось количество лабораторных анализов на 1 больного и составило в 2012 г. в стационаре – 35,7 против 27,8 в 2011 г., в центрах – 5,0 против 3,7 соответственно, количество рентгенологических исследований на 1 больного составило 0,4, физиотерапевтических процедур на 1 больного отпущено 12,2 (в 2011 г. – 5,4). Функциональных исследований проведено в 2012 г.: УЗИ – 0,8 на 1 больного, эластографическое исследование – 0,4 на одно посещение, ЭКГ – 0,5 на одну госпитализацию.

В 2012 г. было принято решение о строительстве нового комплекса зданий инфекционной больницы (проектно-сметная документация – шифр проекта: 3-2006-ПИР, положительное заключение государственной экспертизы от 25.12.09). Местоположение строительного участка: г. Пермь, Индустриальный район, ул. Космонавта Леонова, 84. Общая площадь объекта составляет 36 480 м². Завершение строительства планируется в 2015 г.

В октябре 2013 г. ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» отмечает свой 100-летний юбилей. Хочется пожелать коллективу больницы дальнейших успехов в профилактике и лечении инфекционных заболеваний на территории Пермского края.

Сведения об авторах:

Наумова Людмила Михайловна, зам. гл. врача по лечебной работе ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», заслуженный врач РФ, e-mail: gkib1@inbox.ru; *Семериков Вадислав Васильевич*, доктор мед. наук, зам. гл. врача по эпидемиологическим вопросам ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», e-mail: gkib1@inbox.ru

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 614.2:616.9-022-036.22(470.53)

Е.В. Сармометов¹, В.И. Сергеевич², Н.Б. Вольдшмидт¹, А.М. Малкова¹, М.Ю. Девятков³

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ПЕРМСКОМ КРАЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, 614099, Пермь; ²ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь; ³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 614000, Пермь

Представлен эпидемиологический анализ заболеваемости населения Пермского края инфекционными болезнями за последние 10 лет. Показаны достижения, результаты собственных исследований, основные проблемы и направления профилактики антропонозов с аэрозольным, фекально-оральным и гемоконтактным механизмами передачи возбудителя, а также природно-очаговых инфекций.

Ключевые слова: Пермский край, заболеваемость населения инфекционными болезнями, достижения, проблемы, направления профилактики

E.V. Sarmometov¹, V.I. Sergevich², N.B. Vol'dshmidt¹, A.M. Malkova¹, M.Yu. Devyatkov³

ACTUAL ISSUES OF INFECTIOUS DISEASE EPIDEMIOLOGY AND THEIR SOLUTIONS AT THE PRESENT STAGE IN THE PERM KRAI

¹The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare in the Perm Krai, 50, Kuybysheva Str., Perm, Russian Federation, 614016; ² Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ³ Center Hygiene and Epidemiology in the Perm Region Center Hygiene and Epidemiology in the Perm Region, 50, Kuybysheva Str., Perm, Russian Federation, 614016

An epidemiological analysis of population infectious diseases morbidity in the Perm Krai in the past 10 years is presented. There are shown achievements, results of the own research, the main problems and strategies for preventing anthroponoses with an aerosol, fecal-oral transmission and blood-borne pathogen mechanisms and the natural focal infections.

Key words: the Perm Krai, population infectious diseases morbidity, achievements, problems, strategies for preventing

В Пермском крае, как и в Российской Федерации, в последние 10 лет (2003–2012) отмечается снижение показателей заболеваемости населения большинством нозологических форм инфекционных болезней. Общий показатель заболеваемости населения края инфекционными (без гриппа и острых респираторных вирусных инфекций) и паразитарными болезнями в 2012 г. оказался на 13,7% ниже, чем в 2003 г., а ежегодный темп снижения заболеваемости за данный период составил 3,8%. Наиболее выраженное снижение заболеваемости отмечается в группе паразитарных инвазий, антропонозных инфекций с парентеральным путем передачи возбудителя и природно-очаговых инфекций. Стабилизация и рост заболеваемости зарегистрированы в группе антропонозных инфекций с аэрозольным и фекально-оральным механизмами передачи возбудителя (рис. 1). В среднем за 2003–2012 гг. на долю паразитарных заболеваний приходится 37,1% всех случаев заболеваний, на инфекции с аэрозольным механизмом передачи возбудителя – 29,2%, на антропонозные инфекции с фекально-оральным механизмом передачи

возбудителя – 18,3%, на антропонозные инфекции с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя и природно-очаговые инфекции – 9,6%, на прочие инфекции, в том числе заболевания, передающиеся преимущественно половым путем, – 5,8% (рис. 2).

Среди антропонозных инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя наибольшие успехи достигнуты в группе инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики. Так, на протяжении последних лет охват населения профилактическими прививками в декретированных возрастах удерживается на уровне не ниже 95% во всех административных территориях края. Охват населения прививками против гриппа возрос с 4,5% в 2003 г. до 26% в 2012 г. В период эпидемического подъема заболеваемости населения гриппом и ОРВИ практикуется приостановка учебного процесса в образовательных учреждениях. Оценка изоляционно-ограничительных мероприятий при гриппе выявила значительное снижение заболеваемости детей дошкольного и школьного возраста [1]. Наибольший эпидемиологический и экономический эффект наблюдался при одномоментном закрытии школ на первой неделе эпидемического подъема заболеваемости. Закрытие дошкольных образовательных учреждений, несмотря на большие затраты на оплату больничных листов по уходу за ребенком,

Для корреспонденции: Сармометов Евгений Валерьевич, канд. мед. наук, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: sarmometov@mail.ru

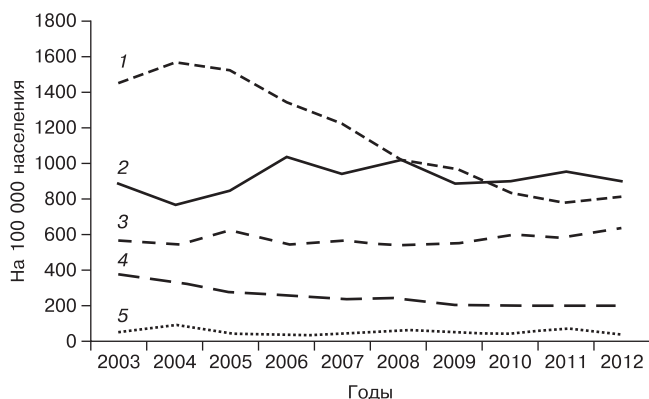


Рис. 1. Динамика заболеваемости населения Пермского края инфекционными (без гриппа и острых респираторных) заболеваниями по основным группам с 2003 по 2012 г.

1 – паразитарные болезни; 2 – антропонозные инфекции с аэрозольным механизмом передачи возбудителя; 3 – антропонозные инфекции с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя; 4 – антропонозные инфекции с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя; 5 – природно-очаговые инфекции.

оказалось также экономически оправданным. Охват вакцинацией и ревакцинацией взрослых в возрасте от 18 до 35 лет прививками против кори составил 98,8 и 96,9% соответственно. В связи с осложнением эпидемиологической ситуации по заболеваемости корью в Российской Федерации в 2012 г. и регистрацией случаев заболевания корью медицинских работников старше 35 лет, в крае организована иммунизация медицинских работников в возрасте от 35 до 55 лет. С 2010 г. проводится иммунизация против кори трудовых мигрантов, прибывающих на территорию Пермского края из зарубежных стран. Из средств краевого бюджета ежегодно выделяется от 60 до 70 млн рублей для приобретения вакцин против гриппа, вирусного клещевого энцефалита, вирусного гепатита А, менингококковой инфекции и др. С 2011 г. в крае действует краевой координационно-методический совет по вакцинопрофилактике, открыт специализированный частный центр иммунопрофилактики. Внедрена система эпидемиологического надзора за врожденной краснухой [2]. Проводимые мероприятия позволили существенно снизить уровень заболеваемости данными инфекциями – в 2012 г. в крае не зарегистрированы случаи заболеваний дифтерией и полиомиелитом, отмечается регистрация лишь единичных случаев кори, эпидемического паротита, краснухи, стабилизировалась заболеваемость коклюшем, менингококковой инфекцией, снизилась заболеваемость гриппом. В то же время в крае сохраняется риск завоза и распространения кори, фактическая привитость населения в ряде лечебно-профилактических организаций не соответствует документальной. В связи с этим необходимо достигнуть и удерживать на уровне не менее 95% охват групп риска, в первую очередь медицинских работников, прививками против кори, разработать автоматизированную компьютерную программу по учету профилактических прививок. Необходимо внедрить систему эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями.

В динамике заболеваемости антропонозными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи, в первую очередь острыми кишечными инфекциями (ОКИ), в последнее время также произошли существенные изменения. В последние годы в крае осуществлялся вывод из эксплуатации водозаборов, не отвечающих требованиям санитарного законодательства, в первую очередь из поверхностных источников. Продолжалась работа по замене старых водопроводных сетей на новые, в том числе изготовленные из современных материалов. Широкое распространение получило использование населением для питьевых целей бутилированной воды, производство которой только за последние 10 лет в крае увеличилось более чем в 5 раз и составляет в настоящее время от 600 до 900 тыс. литров воды в сутки. Изменения коснулись и производства пищевых продуктов – в последние годы в производство активно внедряются полностью автоматизированные линии по розливу молока и молочных продуктов, используются новых технологии приготовления пищевых продуктов, таких как ультрапастеризация молочных продуктов и др. Качество питьевой воды из водопроводной сети по микробиологическим показателям за последние годы улучшилось более чем в 2,5 раза, а качество молочных продуктов – в 2,7 раза. Одновременно в крае активно внедряются современные методы идентификации возбудителей ОКИ, такие как иммуноферментный анализ с определением классов антител и полимеразная цепная реакция. Следствием проводимой работы в Пермском крае отмечается тенденция к снижению заболеваемости шигеллезами и сальмонеллезом, стали регистрироваться лишь единичные случаи брюшного тифа, отмечается снижение количества вспышек ОКИ как в организованных коллективах, так и среди населения, а также летальных исходов от ОКИ. Однако изменения социально-экономического характера в сфере водоснабжения и продовольственного обеспечения населения характеризовались и негативными проявлениями. В частности, в крае с момента введения в эксплуата-

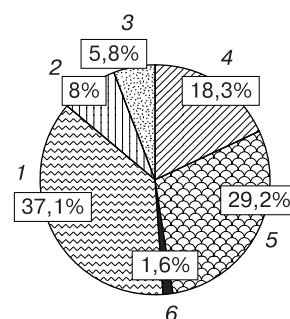


Рис. 2. Структура заболеваемости инфекционными (без гриппа и острых респираторных заболеваний) болезнями населения Пермского края за 2003–2012 гг. (%)

1 – паразитарные болезни; 2 – антропонозные инфекции с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя; 3 – заболевания, передающиеся преимущественно половым путем; 4 – антропонозные инфекции с фекально-оральным механизмом передачи инфекции; 5 – антропонозные инфекции с аэрозольным механизмом передачи возбудителя; 6 – природно-очаговые инфекции.

цию большинства новых водопроводов прошло уже более 20 лет. Результаты эпидемиологического обследования очагов ОКИ и оценки воды по бактериологическим, вирусологическим и паразитологическим показателям выявили эпидемиологическую роль воды распределительной сети при спорадической заболеваемости населения дизентерией Зонне, Флекснера, ротавирусной инфекцией, лямблиозом, кишечной инфекцией не установленной этиологии [3]. Оказалось, что при бактериальных кишечных инфекциях водный путь передачи активизируется в летний период на фоне ухудшения качества воды распределительной сети по бактериологическим показателям в связи с увеличением объема ремонтных работ водопроводной сети. При кишечных инфекциях вирусной и протозойной этиологии роль водного фактора возрастает в весенний период на фоне ухудшения качества воды по вирусологическим и паразитологическим показателям вследствие паводка. Кроме того, нами установлена значительная ротавирусная контаминация водных объектов. Так, ротаантиген был обнаружен в 20,6% проб хозяйственно-бытовых стоков, в 11,9% проб подземных и поверхностных водоисточников и в 17,1% проб воды распределительной сети [4]. Показано, что активизация эпидемического процесса ротавирусной инфекции в последние годы наблюдается параллельно увеличению ротавирусной контаминации питьевой воды, подаваемой населению [5].

В последние годы осуществлен перевод государственных предприятий и организаций, осуществляющих деятельность в сфере оборота пищевых продуктов, под контроль частных инвесторов, произошло дробление крупных предприятий на средние и мелкие, а также приход на рынок большого количества новых собственников. Например, на 1 января 2009 г. в крае было зарегистрировано более 6100 предприятий, осуществляющих деятельность в сфере оборота пищевых продуктов, из них 123 производят пищевые продукты, 1478 относятся к сфере общественного питания и 4548 заняты в сфере торговли. Для сравнения в 1980-х годах количество таких предприятий не превышало нескольких сотен. Указанные изменения в свою очередь привели к значительному увеличению ассортимента выпускаемых продуктов питания, резкому расширению услуг сферы общественного питания, появлению на рынке новых продуктов питания, таких как хот-доги, курица гриль, готовые салаты, шаверма, шаурма, готовые блюда из сырых морепродуктов и др., которые по технологии и условиям приготовления могут являться факторами передачи возбудителей кишечных инфекций. Так, например, экспериментальная оценка выживаемости сальмонелл в процессе приготовления блюда «Шаверма» показала, что при нарушении технологии приготовления блюда, глубокие слои мяса, а также мясной сок, который скапливается на поддоне гриля, на всем протяжении термической обработки могут оставаться контаминированными сальмонеллами [6]. Изучение эпидемиологической значимости овощных салатов как факторов передачи возбудителей ОКИ выявило, что доля нестандартных по бактериологическим показателям

проб овощных салатов в среднем оказалась равной 21,9%, а доля лиц, их употреблявших, среди больных дизентерией Зонне и Флекснера, сальмонеллезом и ротавирусной инфекцией достоверно выше, чем среди здоровых. Полученные данные свидетельствуют о существенной эпидемиологической роли салатной продукции в распространении ОКИ [7]. По-прежнему среди факторов передачи возбудителей ОКИ эпидемиологическую роль продолжают играть овощи и фрукты. Комплексное микробиологическое исследование проб овощей и фруктов, отобранных на предприятиях торговли, выявило значительную их контаминацию возбудителями бактериальных, вирусных и протозойных ОКИ [8]. С поверхности овощей и фруктов условно-патогенные бактерии (кишечная палочка, клебсиелла, протей) были выделены в 21,1% случаев. Инфицированность поверхности плодов простейшими (бластоцисты, кишечная амеба) составила 5,3%. Ротаантиген и РНК энтеровирусов в смывах с овощей и фруктов были обнаружены в 15,8% случаев. Продолжают оказывать влияние на заболеваемость такие факторы передачи возбудителей ОКИ, как молоко и молочные продукты, что было доказано по материалам обследования очагов ротавирусной инфекции. Проведенные микробиологические исследования показали, что частота контаминации молочных продуктов ротаантигеном и РНК ротавируса составила соответственно по данным реакции непрямой гемагглютинации в среднем 4,8%, по результатам ПЦР 19,3% [9]. По данным исследования молочных продуктов, взятых в одном из цехов по переработке молока, было установлено, что их контаминация ротавирусом может происходить уже на этапе сбора и переработки молока в условиях молочно-товарных ферм. Одновременно установлено, что за последние 7 лет в крае прослеживается тенденция к снижению вспышек ОКИ с водным путем передачи инфекции и, напротив, к увеличению доли вспышек с пищевым путем передачи инфекции. Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что на территории края в последнее время преобладает пищевой путь передачи инфекции. В этих условиях при планировании профилактических мероприятий необходимо учитывать современные риски, которые могут повлиять на рост заболеваемости ОКИ, а именно производство новых продуктов питания и широкое использование в питьевых целях населением края бутилированной воды.

Реализация профилактических мероприятий в крае позволила достигнуть определенных успехов и в профилактике природно-очаговых инфекций, в том числе вирусного клещевого энцефалита (ВКЭ), клещевых боррелиозов (КБ), геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и др. Ежегодно в крае возрастают объемы акарицидных и дератизационных обработок. Только за последние 10 лет обработанные от клещей и грызунов площади увеличились в 1,8 и 1,9 раза соответственно. Сопоставление многолетней динамики заболеваемости ВКЭ и объемов акарицидных обработок выявила наличие достоверной обратной связи с коэффициентом корреляции $R = -0,55; p < 0,01$. Установлено, что

при увеличении объемов акарицидных обработок на 1 га заболеваемость уменьшается на 0,01 на 100 000 населения. Обработка 2000 га микроучастков, относящихся к территории риска по ВКЭ, обусловила предупреждение 660 случаев заболеваний [10]. В крае каждый год вакцинируется против ВКЭ порядка 90 тыс. человек, что составляет 3,5% от всего населения края. Математические расчеты показали, что при ежегодном охвате вакцинацией не менее 15% населения можно достигнуть снижения заболеваемости ВКЭ до 0,5–0,7 на 100 000. В результате проводимой работы заболеваемости ВКЭ и КБ в крае за последние 10 лет снизились с 11,3 на 100 000 населения до 6,8 и от 19,5 до 12,8 соответственно. В то же время в крае на высоком уровне продолжает регистрироваться заболеваемость ГЛПС, что связано в первую очередь с недостаточными объемами проведения дератизационных обработок. Отмечается урбанизация лептоспирозной инфекции, повышается роль собак как источников лептоспир серогруппы *Canicola*. Основными задачами профилактики природно-очаговых инфекций в крае является увеличение закупок противоклещевой вакцины до 300 тыс. доз ежегодно, увеличение площадей, подлежащих дератизационным обработкам, до 55,4 тыс. м² и разработка дополнительных противоэпизоотических и противоэпидемических мероприятий при лептоспирозе.

Заключение

Проводимые в Пермском крае профилактические и противоэпидемические мероприятия позволили обеспечить устойчивое снижение заболеваемости многими нозологическими формами инфекционных и паразитарных болезней, в том числе инфекциями, управляемым средствами вакцинопрофилактики, шигеллезам, сальмонеллезом, ВКЭ, КБ, вирусными гепатитами и др. Однако в настоящее время в связи с изменяющимися условиями перед учреждениями Роспотребнадзора и здравоохранения Пермского края встают новые задачи по профилактике инфекционной и паразитарной заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Полушкина А.В., Наумов О.Ю. Роль специфической профилактики и изоляционно-ограничительных мероприятий в снижении заболеваемости гриппом и ОРВИ детей организованных коллективов. Здоровье населения и среда обитания. 2011; 2 (215): 45–7.
2. Фельдблюм И.В., Сармометов Е.В., Мокова Н.М., Малкова А.М., Девятков М.Ю. Эпидемиологический мониторинг в системе эпиднадзора за синдромом врожденной краснухи на территории Пермского края. Здоровье населения и среда обитания. 2007; 11: 8–14.
3. Сергеев В.И., Вольдимидт Н.Б., Сармометов Е.В. и др. Роль водного фактора в распространении возбудителей кишечных инфекций. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006; 5: 57–60.
4. Сергеев В.И., Кудреватых Е.В., Сармометов Е.В., Шицына И.В. Оценка контаминации водных объектов кишечными вирусами в сопоставлении с динамикой заболеваемости населения. Гигиена и санитария. 2003; 1: 15–7.
5. Сергеев В.И., Вольдимидт Н.Б., Сармометов Е.В. Водный путь передачи возбудителя ротавирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 6: 17–20.
6. Сергеев В.И., Удавихина Л.С., Горихова С.В. и др. Микробиологическая оценка продукта питания из куриного мяса «Шаверма» как фактора передачи сальмонелл. Гигиена и санитария. 2012; 1: 29–32.
7. Сергеев В.И., Ладейщикова Ю.И., Девятков М.Ю., Сармометов Е.В., Шицына И.В., Лукьянцева С.А. Оценка эпидемиологической значимости и условий микробной контаминации овощных салатов как факторов передачи возбудителей острых кишечных инфекций в современных условиях. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011; 1: 31–5.
8. Сергеев В.И., Подгорбунская И.Л., Сармометов Е.В. и др. Микробиологическая оценка контаминации овощей, фруктов и ягод возбудителями бактериальных, вирусных и протозойных инфекций. Здоровье населения и среда обитания. 2008; 5: 25–7.
9. Сергеев В.И., Вольдимидт И.Б., Сармометов Е.В. и др. Влияние ротавирусной контаминации молочных продуктов на заболеваемость населения. Гигиена и санитария. 2007; 1: 56–9.
10. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Касьяненко Е.В., Окунева И.А. Эпидемиологическая эффективность акарицидных обработок при клещевом энцефалите. Научный журнал «Национальные приоритеты России». 2011; 2 (5): 63–4.

REFERENCES

1. Fel'dbljum I.V., Devjatkov M.Ju., Polushkina A.V., Naumov O.Ju. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2011; 2 (215): 45–7 (in Russian).
2. Fel'dbljum I.V., Sarmometov E.V., Mokova N.M., Malkova A.M., Devjatkov M.Ju. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2007; 11: 8–14 (in Russian).
3. Sergevnik V.I., Vol'dshmidt N.B., Sarmometov E.V. i dr. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2006; 5: 57–60 (in Russian).
4. Sergevnik V.I., Kudrevatyh E.V., Sarmometov E.V., Shhicyna I.V. Gigena i sanitarija. 2003; 1: 15–7 (in Russian).
5. Sergevnik V.I., Vol'dshmidt N.B., Sarmometov E.V. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2004; 6: 17–20 (in Russian).
6. Sergevnik V.I., Udavihina L.S., Gorohova S.V. i dr. Gigena i sanitarija. 2012; 1: 29–32 (in Russian).
7. Sergevnik V.I., Ladejshhikova Ju.I., Devjatkov M.Ju., Sarmometov E.V., Shhicyna I.V., Luk'janceva S.A. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2011; 1: 31–5 (in Russian).
8. Sergevnik V.I., Podgorbunskaja I.L., Sarmometov E.V. i dr. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2008; 5: 25–7 (in Russian).
9. Sergevnik V.I., Vol'dshmidt I.B., Sarmometov E.V. i dr. Gigena i sanitarija. 2007; 1: 56–9 (in Russian).
10. Fel'dbljum I.V., Devjatkov M.Ju., Kas'janenko E.V., Okuneva I.A. Nauchnyj zhurnal «Nacional'nye prioritety Rossii». 2011; 2 (5): 63–4 (in Russian).

Поступила 06.07.13

Сведения об авторах

Сергеев Виктор Иванович, доктор мед. наук, проф. каф. эпидемиологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: victor-sergeevnik@mail.ru; **Вольдимидт Наталья Борисовна**, канд. мед. наук, зам. начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: vold35@mail.ru; **Малкова Алла Михайловна**, зам. начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: malkova_am@mail.ru; **Девятков Михаил Юрьевич**, зав. эпидемиологическим отделом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: epidem2005@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.9-022:595.42]-078

В.Ю. Тетерин¹, Э.И. Коренберг², В.В. Нефедова², Н.Н. Воробьева¹, В.И. Фризен³, В.Г. Помелова⁴, Т.И. Кузнецова³

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ, В ПЕРМСКОМ КРАЕ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Гамалеи, 18, e-mail: edkorenberg@yandex.ru; ³ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru; ⁴ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт биологического приборостроения» Федерального медико-биологического агентства России, 125424, Москва, Волоколамское шоссе, 30, e-mail: fmbaros@fmbaros.ru

*Выявлена этиологическая структура заболеваний, передающихся иксодовыми клещами, у 467 (из 522) пациентов Пермской краевой клинической инфекционной больницы с помощью комплекса лабораторных методов, включавшего ИФА, ПЦР и ФОСФАН™. Установлено, что наиболее часто встречаются иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – 235 (45,0%) пациентов, реже клещевой энцефалит – 54 (10,4%), гранулоцитарный анаплазмоз человека – 26 (5,0%) и моноцитарный эрлихиоз человека – 9 (1,7%). Разнообразные микстинфекции выявлены у 143 (27,4%) больных. У 55 (10,5%) человек этиология заболевания осталась нерасшифрованной. Описано клиническое течение ИКБ, обусловленных генотипами *B. afzelii* и *B. garinii*.*

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, полимеразная цепная реакция, ФОСФАН™

V. Yu. Teterin¹, E. I. Korenberg², V. V. Nefedova², N. N. Vorobiova¹, V. I. Frizen³, V. G. Pomelova⁴, T. I. Kuznetsova³

CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF INFECTIONS TRANSMITTED BY IXODES TICKS IN THE PERM KRAI

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 18, Gamalei street, Moscow, Russian Federation, 123098; ³Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990; ⁴Scientific Research Institute of Biological Engineering, 75, building 1, Volokolamskoe Highway, Moscow, Russian Federation, 125424

*The etiological structure of infections transmitted by Ixodes ticks (ITIT) was established in 467 (out of 522) patients of the Perm Regional Hospital for Infectious Diseases with the help of Laboratory Techniques Set, which included ELISA, PCR and PHOSPHAN™. There was stated that ITIT occurs most frequently - 235 (45, 0%) patients, tick borne encephalitis (TBE) – more rarely: 54 (10.4%), human granulocytic anaplasmosis (HGA) - 26 (5.0%) and human monocytic ehrlichiosis (HME) - 9 (1.7%). Various mixt-infections were detected in 143 patients (27.4%). In 55 patients (10.5%) the etiology of the disease remained to be unexplained. The clinical course of ITIT caused by genospecies *B. afzelii* and *B. garinii* is described.*

Key words: ixodes tick-borne borreliosis, polymerase chain reaction, PHOSPHAN™

На территории Пермского края основное эпидемиологическое значение среди природно-очаговых инфекций, передающихся таежными клещами, имеют иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и клещевой энцефалит (КЭ). Случаи заражения ИКБ преимущественно обусловлены *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii* [1, 2]. В последние годы в Прикамье описаны еще две нозологические формы, возбудителей которых также передают иксодовые клещи: моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) [3–5]. При укусе клеща нередко происходит одновременное инфицирование несколькими возбудителями с развитием разно-

образных микстинфекций [6]. Их клиническая диагностика в остром периоде значительно затруднена, поскольку характерные проявления общеинфекционного синдрома неспецифичны и, кроме того, наблюдаются при многих нетрансмиссивных заболеваниях. Наиболее часто для верификации инфекций, передающихся иксодовыми клещами, используют серологические методы диагностики. Ранее их этиологическую структуру в Пермском крае позволило детализировать применение отечественных рекомбинантных иммуноферментных тест-систем, однако в 22,5% случаев причина заболеваний осталась неуточненной [7].

В связи с этим большое значение приобретают методы лабораторной диагностики, позволяющие уже в остром периоде эффективно осуществлять верификацию перечисленных заболеваний [8, 9]. С этой целью наиболее перспективными представляются метод фосфоресцентных иммуночипов

Для корреспонденции: Тетерин Владимир Юрьевич, ассистент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 96, e-mail: voltair_777@yahoo.com

[10, 11], разработанный на основе микропланшетной биочип-технологии фосфоресцентного анализа (ФОСФАН™), и полимеразная цепная реакция (ПЦР), целесообразность использования которой также обусловлена возможностью идентификации возбудителей заболеваний до геновидов [12]. На современном этапе это имеет наибольшее значение при ИКБ ввиду возможных различий клинического течения инфекции, вызванной разными геновидами боррелий [13, 14].

Целью работы явилось определить с помощью комплекса современных методов лабораторной диагностики этиологическую структуру инфекций, передающихся иксодовыми клещами в Пермском крае и проанализировать клинические особенности ИКБ, вызванных *B. garinii* и *B. afzelii*.

Материалы и методы

В весенне-летний период 2007–2010 г. в Пермской краевой клинической инфекционной больнице находились под наблюдением 583 пациента с острыми лихорадочными заболеваниями (ОЛЗ), развившимися после присасывания клещей. Среди них было 274 женщины и 309 мужчин в возрасте от 15 до 84 лет. Большинство больных – 437 (74,9%) человек поступили в стационар в первые 7 дней от начала заболевания. При сборе анамнеза особое внимание обращали на сведения о присасывании клещей, пребывании в лесу, употреблении некипяченого козьего или коровьего молока в период, непосредственно предшествующий заболеванию. Клиническое обследование пациентов включало оценку объективного статуса, общеклинические лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови с определением показателей функций печени и почек, анализ мочи, ЭКГ), по показаниям – спинно-мозговую пункцию с исследованием ликвора, УЗИ органов брюшной полости. При необходимости к обследованию пациентов привлекали невролога, кардиолога, дерматолога, окулиста.

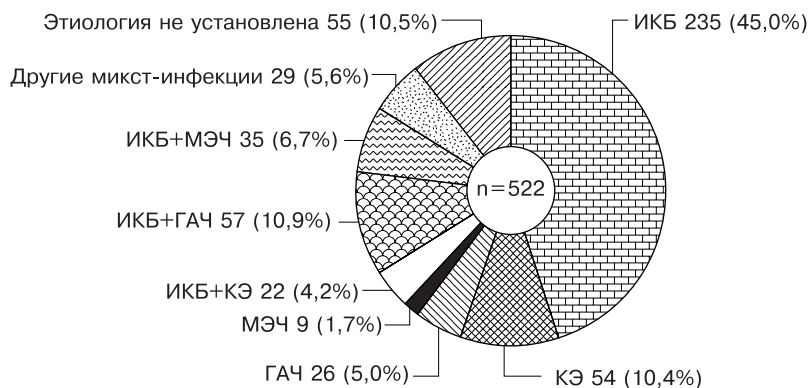
Для серологического исследования на КЭ, ИКБ, ГАЧ и МЭЧ брали кровь больных в динамике заболеваний: при поступлении в стационар, в период разгара болезни (через 7–14 дней после первой пробы), а также через месяц и более после второй пробы. В дальнейшем серологическое обследование осуществляли 1 раз в квартал в течение года при диспансеризации реконвалесцентов или при их обращении с жалобами на состояние здоровья. Выявление иммуноглобулинов М и G к возбудителям перечисленных инфекций проводили в ИФА с помощью тест-систем ООО «Омикс» и ЗАО «Вектор-бест». Для обследования методом ПЦР в первые 50–60 дней от начала заболевания у всех пациентов были неоднократно взяты пробы цельной крови из локтевой вены (952 пробы на фильтровальную бумагу и 634 – в пробирки Eppendorf по 1 мл, содержащие 0,1 мл антикоагулянта EDTA). 103 серологически неясных больных дополнительно обследованы методом фосфоресцентных иммуночипов, разработанным на основе микропланшетной биочип-технологии ФОСФАН™ [10, 11].

ПЦР выполняли в лаборатории переносчиков инфекций ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Для получения геномной ДНК из проб цельной крови использовали коммерческий набор «Проба-НК» (ЗАО «ДНК Технология», Россия, Москва). Пробы хранили при температуре -20°. ПЦР проводили в 4-канальном термоциклере Терцик этой же фирмы. Для получения в "nested" ПЦР ампликонов *Borrelia burgdorferi sensu lato* применяли родоспецифичные праймеры (Bb23SN1 – Bb23SC1 и IGSb1–IGSa2), фланкирующие участок 5S-23S рРНК спейсера, а для *A. phagocytophilum* – праймеры ge3a1–ge10r2 и ge9f3–ge2r4, фланкирующие участок гена 16S рРНК. Амплификация специфической ДНК *E. muris* в одноразовой ПЦР проведена с праймерами HE3–MuHE1, фланкирующими участок гена 16S рРНК. С целью контроля и правильной интерпретации результатов использована ДНК *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (типовой штамм B31), *A. phagocytophilum* и *E. muris*. Ампликоны исследованы методом горизонтального электрофореза в 1–2% агарозном геле в присутствии бромистого этидия и трис-боратного буфера при напряжении 165В; для анализа агарозных гелей использована видеосистема DNA Analyzer с программами Gel-Imager и Gel-analysis версии 1.0. Генотипирование боррелий осуществлено путем анализа полиморфизма длин фрагментов рестрикции (ПЦР-ПДРФ).

Результаты и обсуждение

У 61 (10,5%) пациента из 583 выявлены заболевания, не связанные с присасыванием иксодовых клещей (аденовирусная инфекция, лакунарная ангина, внебольничная пневмония, ветряная оспа, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, иерсиниоз и др.). Комплекс примененных стандартных лабораторных методов подтвердил заболевания инфекциями, передающимися иксодовыми клещами, у 419 больных (71,9% от числа поступивших). Этиология моноинфекций расшифрована у 276 человек, причем ведущее место принадлежит ИКБ – 187 пациентов; далее (в порядке убывания): КЭ – 54, ГАЧ – 26 и МЭЧ – 9. У 143 больных были выявлены разнообразные микстинфекции: ИКБ+ГАЧ у 57 пациентов, ИКБ+МЭЧ у 35, ИКБ+КЭ у 22, КЭ+ИКБ+ГАЧ у 9, КЭ+ГАЧ у 6, ИКБ+ГАЧ+МЭЧ у 6, КЭ+ИКБ+ГАЧ+МЭЧ у 4, КЭ+МЭЧ у 2, КЭ+ИКБ+МЭЧ у 2. Эти методы дали отрицательные результаты с пробами крови 103 пациентов, которые дополнительно исследованы методом ФОСФАН™, причем у 48 из них были выявлены антитела к возбудителям ИКБ. Таким образом, в общей сложности заболевания ИКБ лабораторно подтверждено в 235 случаях, и лишь в 55 (10,5%) случаях после проведенного клинико-лабораторного обследования этиология заболевания осталась не расшифрованной (см. рисунок).

Эту группу составили пациенты с ОЛЗ, у которых единственными проявлениями заболевания бы-



Этиологическая структура заболеваний, связанных с присасыванием таежного клеща в Пермском крае (по результатам комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов Пермской краевой клинической инфекционной больницы).

ла лихорадка разной степени выраженности и продолжительности (в большинстве случаев 1–3 дня, у нескольких пациентов – более 7 дней), а также обычные признаки общеинфекционного синдрома. По этой клинической картине невозможно отнести данные случаи к инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, или исключить их из числа таковых, что, в частности, свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования методов лабораторной диагностики.

У 62 пациентов методом ПЦР была определена видовая принадлежность боррелий, вызвавших ИКБ. В 12 случаях ими оказались *B. afzelii*, в 41 – *B. garinii*, а в 9 – одновременно оба эти возбудителя; ИКБ встречался как в виде моноинфекции, так и в сочетании с другими заболеваниями.

Клиническая картина моноинфекции, обусловленной *B. afzelii*, проанализирована у 7 пациентов (1-я группа) и *B. garinii* – у 11 (2-я группа). В 1-й группе был 1 мужчина и 6 женщин в возрасте от 34 до 76 лет (в среднем $63,0 \pm 6,3$ лет), во 2-й – 6 мужчин и 5 женщин в возрасте от 36 до 70 лет (в среднем $58,4 \pm 3,4$ года). Продолжительность инкубационного периода у больных 1-й группы составляла от 2 до 30 дней (в среднем $11,8 \pm 4,25$ дня), а 2-й группы – от 1 до 21 дня (в среднем $10,6 \pm 2,0$ дня). В 1-й группе у всех пациентов отмечено легкое течение заболевания, за исключением 1 пациента, у которого была зафиксирована средняя тяжесть. Во 2-й группе, напротив, у всех пациентов, за исключением одного с легким течением, наблюдалась среднетяжелая форма болезни.

У всех пациентов 1-й группы была локализованная стадия инфекции с развитием патогномичного признака ИКБ – мигрирующей эритемы (МЭ) в месте присасывания клеща. Эритема имела типичный вид (участок кольцевидной гиперемии с просветлением в центре или гомогенной гиперемии с четкими границами) и сопровождалась зудом. Диаметр МЭ колебался от 10 до 50 см. Вместе с появлением МЭ у 4 (57,1%) больных отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов до 1–1,5 см. При пальпации они были безболезненные, плот-

ноэластической консистенции. Регресс МЭ наступал через 2–4 дня после начала специфической терапии: эритема постепенно бледнела, оставляя у части (57,1%) больных незначительную пигментацию и шелушение.

У большинства (71,4%) пациентов общеинфекционный синдром отсутствовал. В 2 случаях развитие общеинфекционного синдрома происходило на 4–5-й день после появления МЭ, причем в одном случае температура тела достигла фебрильных, а в другом – субфебрильных цифр; повышение температуры было непродолжительным (1–2 дня). В обоих случаях отмечались слабость и недомогание, головная боль, головокружение. Нарушения со стороны внутренних органов и систем не отмечены. У всех пациентов зафиксирован нормоцитоз. Незначительный (до 10%) палочкоядерный сдвиг влево в течение 1-й недели болезни выявлен у 3 (42,8%) больных, а повышение СОЭ до 33 мм/ч у 2 (28,6%). Изменения в гемограмме были кратковременными и нормализовались в первые 3 дня лечения доксициклином. Изменений в общем анализе мочи и биохимическом анализе крови не было.

Из больных 2-й группы локализованная стадия ИКБ отмечена только у 4 (36,4%), а у остальных 7 (63,6%) – диссеминированная. У всех больных имел место общеинфекционный синдром. У 10 (90,9%) пациентов зарегистрировано повышение температуры тела: у 7 – до фебрильных, у 3 – до субфебрильных цифр; большая часть (54,5%) пациентов отмечала лихорадку в течение 1–2 дней, 27,3% – до 3–5 дней. Лишь у одного больного наблюдалась стойкая субфебрильная температура в течение 9 дней. Кроме того, общеинфекционный синдром проявлялся ознобом у 7 (63,6%) пациентов, головной болью – у 8 (72,7%), головокружением – у 2 (18,2%), слабостью и недомоганием – у всех обследованных. 2 (18,2%) человека на высоте лихорадки отметили тошноту и рвоту. У 4 (36,4%) пациентов с локализованной стадией ИКБ была гомогенная эритема овальной или округлой формы с четкими границами и диаметром от 7 до 12 см. У 3 пациентов развитие эритемы сопровождалось зудом, жжением. Регионарный лимфаденит не выявлен. Регрессия эритемы наступала через 3–5 дней после начала специфической антибиотикотерапии: она бледнела, угасала, оставляя у всех пациентов слабую остаточную пигментацию. В гемограмме 11 пациентов в большинстве (72,7%) случаев наблюдали нормоцитоз, у 2 (18,2%) человек – лейкоцитоз до $9,6 \cdot 10^9/л$, а у 1 (9,1%) – лейкопению до $2,4 \cdot 10^9/л$. Палочкоядерный сдвиг формулы влево до 5–20% выявлен у 6 (54,5%) больных. У 4 (36,4%) пациентов было повышено СОЭ до 32 мм/ч. Изменений в общем анализе мочи и биохимическом анализе крови, за исключением описанных выше, не зарегистрировано.

У 7 пациентов с диссеминированной стадией на-

блюдалось развитие как эритемной (в 2 случаях), так и безэритемной (в 5 случаях) формы заболевания. Отмечена гиперемия лица (1), инъекция сосудов склер (2), гиперемия слизистой оболочки ротоглотки (5), которая у 3 человек сопровождалась катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей (першение в горле, сухой кашель и заложенность носа). У 3 больных имела место полилимфаденопатия. У 2 пациентов выявлены вторичные эритемы (до 10, размерами от 5 до 20 см). Поражения опорно-двигательного аппарата наблюдались у 3 человек; они проявлялись миалгиями в области икроножных мышц, мышц плечевого пояса, а также болями в крупных суставах (плечевые, локтевые, коленные, голеностопные). У 2 больных имели место сердцебиение, боль в области сердца, приглушение тонов сердца, систолический шум на верхушке сердца. Увеличение печени наблюдали у 4 человек: она пальпировалась на 2,0–3,0 см ниже реберной дуги, по правой среднеключичной линии. В сыворотке крови 3 пациентов отмечено увеличение активности АЛТ в 1,5–2 раза (0,72–1,26 ммоль/л). На фоне антибактериальной терапии проявления острого безжелтушного гепатита купировались в течение 3–5 дней. Нарушений со стороны нервной системы не отмечено.

Заключение

Таким образом, с помощью комплекса современных методов лабораторной диагностики, включая ИФА, ПЦР и ФОСФАН™, этиологическая структура инфекций, передающихся иксодовыми клещами, выявлена у 467 (из 522) пациентов Пермской краевой клинической инфекционной больницы. Установлено, что наиболее часто встречаются ИКБ – 235 (45,0%) пациентов, реже КЭ – 54 (10,4%), ГАЧ – 26 (5,0%) и МЭЧ – 9 (1,7%). Разнообразные микстинфекции выявлены у 143 (27,4%) больных.

Приведенные данные о клиническом течении ИКБ, вызванными *B. garinii* и *B. afzelii*, в целом совпадают с опубликованными ранее наблюдениями [14, 15]. Заболевания, обусловленные *B. afzelii*, во всех случаях ограничивались локализованной стадией с развитием типичной МЭ и у подавляющего большинства (85,7%) пациентов протекали легко, нередко с отсутствием общеинфекционного синдрома.

Когда этиологическим агентом ИКБ была *B. garinii*, чаще (63,6%) регистрировали безэритемную форму диссеминированной стадии заболевания. У большинства (90,9%) пациентов имело место его среднетяжелое течение с выраженным общеинфекционным синдромом, нарушениями со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и печени. Отсутствие типичного для *B. garinii* поражения нервной системы, вероятно, связано с небольшим количеством обследованных нами больных.

• Таким образом, для эффективной верификации инфекций, передающихся иксодовыми клещами, необходимо применение комплекса современных методов лабораторной диагностики: ИФА, ПЦР и ФОСФАН™.

• Клиническая картина ИКБ может иметь различия, связанные с вызвавшими их геновидами боррелий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неведова В.В., Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б., Воробьева Н.Н., Фризен В.И. Изоляция возбудителя иксодового клещевого боррелиоза из крови больных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009; 1: 63–6.
2. Коренберг Э.И., Неведова В.В., Фадеева И.А., Горелова Н.Б. Основные итоги генотипирования боррелий в России. Бюллетень сибирской медицины. 2006; прил. 1: 87–92.
3. Коренберг Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1999; 4: 10–6.
4. Воробьева Н.Н., Григорян Е.В., Коренберг Э.И. Эрлихиоз в России. Инфекционные болезни. Диагностика, лечение, профилактика: Тезисы докладов Российско-итальянской научной конференции. СПб.; 2000: 55.
5. Афанасьева М.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И., Фризен В.И., Манюкина Т.Е. Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России. Инфекционные болезни. 2006; 4 (2): 24–8.
6. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами. Вестник Российской АМН. 2001; 11: 41–5.
7. Фризен В.И., Коренберг Э.И., Афанасьева М.В., Левин А., Воробьева Н.Н., Манюкина Т.Е. Иксодовые клещевые боррелиозы: применение новых тест-систем для серологической диагностики иммуноферментным методом. Инфекционные болезни. 2005; 3: 28–32.
8. Wilske B., Fingerle V., Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Microbiol. 2007; 49: 13–21.
9. Ismail N., Bloch K.C., McBride J.W. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin. Lab. Med. 2010; 1: 261–92.
10. Помелова В.Г., Быченко Т.А., Бекман Н.И., Осин Н.С., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н. и др. Диагностическая эффективность фосфоресцентных иммуночипов при серодиагностике клещевого энцефалита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009; 3: 71–5.
11. Помелова В.Г., Коренберг Э.И., Осин Н.С., Быченко Т.А., Бекман Н.И., Канаева Т.А. и др. Применение фосфоресцентных иммуночипов для серологической диагностики иксодовых клещевых боррелиозов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 1: 22–9.
12. Busch U., Hizo-Teufel C., Boehmer R., Fingerle V., Nitschko H., Wilske B. et al. (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* and *B. garinii*) identified from cerebrospinal fluid isolates by pulse-field gel electrophoresis and PCR. J. Clin. Microbiol. 1996; 34: 1072–8.
13. van Dam A.P., Kuiper H., Vos K., Widjojokusumo A., de Jongh B.M., Spanjaard L. et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. Clin. Infect. Dis. 1993; 17: 708–17.
14. Wang G., van Dam A.P., Schwartz I., Dankert J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: taxonomic, epidemiological and clinical implications. Clin. Microbiol. Rev. 1999; 12: 633–53.
15. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тарасов В.Н., Тарасов Д.В., Ратникова Л.И., Рольщиков О.Б. и др. Этиопатогенетические и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Южного Урала. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 5: 24–34.

REFERENCES

1. Nefedova V.V., Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Gorelova N.B., Vorob'eva N.N., Frizen V.I. Isolation of tick-borne borreliosis agent from blood of patients. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2009; 1: 63–6 (in Russian).
2. Korenberg E.I., Nefedova V.V., Fadeyeva I.A., Gorelova N.B.

- Principal results of *Borrelia* genotyping in Russia. Bulletin of Siberian medicine. 2006; suppl. 1: 87–92 (in Russian).
3. *Korenberg E.I.* Jerlihozy – novaja dlja Rossii problema infekcionnoj patologii. Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni. 1999; 4: 10–6 (in Russian).
 4. *Vorob'eva N.N., Grigorjan E.V., Korenberg E.I.* Jerlihozy v Rossii. Infekcionnye bolezni. Diagnostika, lechenie, profilaktika: Tez. dokl. Ross.-ital. nauch. konf. SPb.; 2000: 55.
 5. *Afanas'eva M.V., Vorob'eva N.N., Korenberg E.I., Frizen V.I., Manokina T.E.* Human granulocytic anaplasmosis: specificity of clinical presentations in Russia. Infekcionnye bolezni. 2006; 4 (2): 24–8 (in Russian).
 6. *Korenberg E.I.* Vestnik Rossijskoj AMN. 2001; 11: 41–5.
 7. *Frizen V.I., Korenberg E.I., Afanasyeva M.V., Levin A., Vorobyeva N.N., Manokina E.T.* Ixodes tick-borne borreliosis: new test systems for a serological diagnosis by the ELISA method. Infekcionnye bolezni. 2005; 3: 28–32 (in Russian).
 8. *Wilske B., Fingerle V., Schulte-Spechtel U.* Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Microbiol. 2007; 49: 13–21.
 9. *Ismail N., Bloch K.C., McBride J.W.* Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin. Lab. Med. 2010; 1: 261–92.
 10. *Pomelova V.G., Bychenkova T.A., Bekman N.I., Osin N.S., Korenberg E.I., Vorobyeva N.N.* et al. Diagnostic efficacy of phosphorescent immunochips for serologic diagnostics of tick-borne encephalitis. Mikrobiol. Epidemiol. 2009; 3: 71–5 (in Russian).
 11. *Pomelova V.G., Korenberg E.I., Osin N.S., Bychenkova T.A., Bekman N.I., Kanaeva T.A.* et al. The Use of Microarray-based Phosphorescent Immunoassay Tests for Serological Diagnosis of Ixodid Tick Borne Borrelioses. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2010; 1: 22–9 (in Russian).
 12. *Busch U., Hizo-Teufel C., Boehmer R., Fingerle V., Nitschko H., Wilske B.* et al. (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* and *B. garinii*) identified from cerebrospinal fluid isolates by pulse-field gel electrophoresis and PCR. J. Clin. Microbiol. 1996; 34: 1072–8.
 13. *van Dam A.P., Kuiper H., Vos K., Widjojokusumo A., de Jongh B.M., Spanjaard L.* et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. Clin. Infect. Dis. 1993; 17: 708–17.
 14. *Wang G., van Dam A.P., Schwartz I., Dankert J.* Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: taxonomic, epidemiological and clinical implications. Clin. Microbiol. Rev. 1999; 12: 633–53.
 15. *Konkova-Rejzman A.B., Zlobin V.I., Tarasov V.N., Tarasov D.V., Ratnikova L.I., Rolshchikov O.B.* et al. Aetiopathogenetic and Clinical Features of Ixodes Tick-Born Borreliosis in the South Ural Natural Focuses. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2010; 5: 24–34 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Коренберг Эдуард Исаевич, засл. деятель науки РФ, акад. РАЕН, доктор биол. наук, проф., рук. отдела природноочаговых инфекций ФГБУ "НИИЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России, e-mail: edkorenberg@yandex.ru; **Нефедова Валентина Валерьевна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. переносчиков инфекций ФГБУ "НИИЭМ им. акад. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России, e-mail: valentinnef@mtu-net.ru; **Воробьева Наталья Николаевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО "ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, e-mail: infect-perm@mail.ru; **Фризен Владимир Иванович**, канд. мед. наук, гл. врач ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614000, Пермь, ул. Пушкина, 96, e-mail: infect-perm@mail.ru; **Помелова Вера Гавриловна**, доктор биол. наук, начальник лаб. отдела биологического микроанализа ФГУП "ГосНИИ биологического приборостроения" ФМБА России, Москва, Волоколамское шоссе, 30, e-mail: fmba@fmbaros.ru; **Кузнецова Татьяна Игоревна**, врач-лаборант ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», Пермь, ул. Пушкина, 96, e-mail: infect-perm@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.8-009.17-02:616.9-022-036.8]-08

О.Н. Сумливая¹, Н.Н. Воробьева¹, Ю.В. Каракулова¹, Е.Л. Веселова², О.В. Шалаева², Е.В. Меркурьева²

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО АДАМАНТАНА В КОРРЕКЦИИ ПОСТЭНЦЕФАЛИТИЧЕСКОЙ СОМАТОГЕННОЙ АСТЕНИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: son-2005@yandex.ru; ²ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в двух группах реконвалесцентов клещевого энцефалита с постэнцефалитической соматогенной астенией. 1-я группа состояла из 14 человек, получивших производное адамантана – ладастен в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. 2-я группа сравнения включала 18 реконвалесцентов, которые находились под наблюдением без назначения ладастена. До и после лечения проводилось обследование с использованием визуальной аналоговой шкалы астении, шкалы субъективной оценки астении MFI-20, шкалы депрессии Бека, теста Спилберга–Ханина, опросника для выявления признаков вегетативных изменений. После приема ладастена у пациентов отмечена достоверная динамика уменьшения баллов по визуальной аналоговой шкале астении в 2,5 раза в отличие от таковой во 2-й группе, где снижение было лишь в 1,4 раза. В 1-й группе также достоверно снизились баллы по всем шкалам MFI-20 ($p = 0,0001$), шкале депрессии Бека ($p = 0,001$), тесту Спилберга–Ханина ($p = 0,002$), опроснику для выявления признаков вегетативных изменений ($p = 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что ладастен в суточной дозе 100 мг является высокоэффективным препаратом с антиастеническим, анксиолитическим и вегетостабилизирующим действиями и может быть рекомендован в реабилитационный период пациентам после клещевого энцефалита с проявлениями постэнцефалитической соматогенной астении.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, постэнцефалитическая соматогенная астения, производное адамантана

O.N. Sumliyaya¹, N.N. Vorobiova¹, Yu.V. Karakulova¹, E.L. Veselova², O.V. Shalaeva², E.V. Merkurieva²

THE CLINICAL EFFICIENCY OF ADAMANTANE DERIVATIVE IN THE CORRECTION OF POSTENCEPHALITIC SOMATOGENIC ASTHENIA

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

An open, randomized clinical study in two groups of convalescents of tick-borne encephalitis suffered from postencephalitic somatogenic asthenia. The first group was consisted of 14 patients who received adamantane derivatives - ladasten at a daily dose of 100 mg for 25 days. The second comparison group included 18 convalescents who were followed up without an prescription of Ladasten. Before and after treatment, the examination with the use of a Visual Analogue Scale fatigue, scale of subjective evaluation fatigue - Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Beck Depression Inventory, D. Spielberger's test (State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI)), adapted for Russia by Yu. L. Khanin, a questionnaire for detection signs of autonomic changes. After receiving ladasten patients showed significant dynamics of the drop in scores accordingly to visual analogue scale fatigue by 2.5 times as opposed to those in the second group, where the fall was only by 1.4 times. In the first group there were also significant fall in scores of all scales MFI-20 ($p = 0.0001$), Beck Depression Scale ($p = 0.001$), Spielberger-Khanin test ($p = 0.002$) and the questionnaire for evidence of autonomic changes ($p = 0.001$). The obtained data suggest that Ladasten at a daily dose of 100 mg is highly effective drug with antifatigue, anxiolytic and vegetostabilizing effects and can be recommended in rehabilitation period to patients after the tick-borne encephalitis with manifestations of postencephalitic somatogenic asthenia.

Key words: tick-borne encephalitis, postencephalitic somatogenic asthenia, adamantane derivative

Пермский край – территория с активными природными очагами трансмиссивных инфекций, среди которых наибольшую опасность представляет клещевой энцефалит (КЭ). Ежегодно в регионе регистрируется 25–30 тыс. случаев присасывания клещей и около 300 заболеваний КЭ. Широкое распространение КЭ и высокий уровень заболеваемости им, нередко приводящий к инвалидизации, снижению качества жизни пациентов, обуславливают его высокую медико-социальную и экономическую значимость и делают необходимым дальнейший поиск новых методов лечения и реабилитации [1–3].

Известно, что после перенесенного КЭ нередко формируется состояние, диагностируемое как постинфекционный астенический синдром. По данным А.П. Иерусалимского [3], «постинфекционная (постэнцефалитическая) церебрастения» различной степени выраженности развивается у 59,3% переболевших, причем у трети из них купируется в течение первого года после заболевания, у половины – в течение двух лет, а у остальных держится еще длительно [3]. Проявления астенических расстройств характеризуются общей слабостью, быстрой утомляемостью, раздражительностью, снижением памяти, расстройствами сна, головными болями, вегетативными нарушениями. Данная патология тяжело переносится пациентами и отрицательно влияет на качество их жизни и производительность труда.

При лечении подобных расстройств используются различные группы лекарственных препаратов: ноотропы, психостимуляторы, актопротекторы, общеукрепляющие средства, транквилизаторы и антидепрессанты [4]. В процессе поиска новых средств терапии астенических расстройств, обладающих анксиолитическими и стимулирующими свойствами, в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был разработан препарат – производное адамантана – ла-

дастен [5]. В спектре его действия сочетаются психостимулирующие, анксиолитические, иммуностимулирующие эффекты и элементы актопротекторной активности. Механизм активности препарата связан с усилением выброса дофамина из пресинаптических терминалей, блокадой его обратного захвата и увеличением биосинтеза, обусловленного экспрессией гена тирозингидроксилазы, а также с его модулирующим влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющий снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при стрессе. Клиническое исследование эффективности ладастена выполнялось у больных с астеническими расстройствами на фоне различной соматической патологии [5–7], а также после перенесенных острых респираторных заболеваний [8]. Изучения эффективности ладастена у пациентов после КЭ не проводилось.

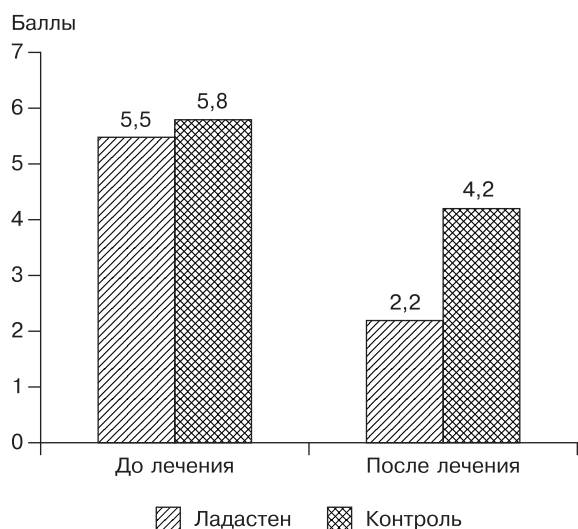
Цель исследования – оценить клиническую эффективность препарата ладастен при лечении больных с постэнцефалитической соматогенной астенией.

Материал и методы

В 2012 г. проведено открытое сравнительное клиническое рандомизированное исследование в двух параллельных группах больных с постэнцефалитической соматогенной астенией. 1-я группа состояла из 14 реконвалесцентов КЭ (из них 10 человек перенесли лихорадочную, 3 – менингеальную и 1 – очаговую форму), получивших препарат ладастен в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. 2-я группа, сравнения, включала 18 реконвалесцентов КЭ (из них 13 человек перенесли лихорадочную, 4 – менингеальную и 1 – очаговую форму), которые находились под наблюдением без назначения ладастена. Средний возраст обследованных составил $53,4 \pm 15,9$ года. Достоверных различий по возрасту и полу в выделенных группах не было ($p = 0,718$ и $p = 0,594$ соответственно).

Диагноз КЭ у всех пациентов верифицирован методом иммуноферментного анализа. В период стационарного лечения они получили курс этиотропной и патогенетической терапии. Исследование выполнено на базе «Пермского краевого центра профилактики

Для корреспонденции: Сумливая Ольга Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, (342)2364566, e-mail: son-2005@yandex.ru



Динамика показателя ВАШ-А в группах реконвалесцентов КЭ.

клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов», где после выписки из стационара проводилось диспансерное наблюдение за реконвалесцентами с физикальным осмотром и оценкой критериев включения/исключения в исследование.

Критерии включения: астенические расстройства в соответствии с диагностическими критериями по МКБ-10; оценка выраженности астении по визуальной аналоговой шкале астении (ВАШ-А) – 3 балла и более; возраст от 18 до 75 лет; информированное согласие больных.

Критерии исключения: тяжелые соматические и неврологические заболевания; функциональная недостаточность печени и почек; алкоголизм, лекарственная и наркотическая зависимости; беременность; индивидуальная непереносимость препарата; отказ больного от участия.

Обследование проводилось дважды: первое – после выписки из стационара (1-й день), второе – после проведенного курса терапии ладастеном (28–30-й день). При первичном осмотре осуществлялся контроль соответствия критериям включения/исключения, затем – рандомизация пациентов методом конвертов с целью обеспечения подбора больных, при котором основная группа отличалась от группы сравнения только приемом препарата.

Ладастен назначался в таблетках по 50 мг 2 раза в день, курсом 25 дней. До и после курса лечения всем реконвалесцентам проводилось комплексное обследование с использованием следующих методик: визуальной аналоговой шкалы астении (ВАШ-А), шкалы субъективной оценки астении MFI-20, шкалы депрессии Бека, теста Спилбергера–Ханина с оценкой ситуационной тревоги, опросника для выявления признаков вегетативных изменений, шкалы общего клинического впечатления.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи набора прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft

Inc, США) с применением методов непараметрической статистики (Реброва О.Ю., 2003). Выявление статистически значимых различий выборок по количественным показателям в независимых группах выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни, в зависимых – по критерию Вилкоксона, различия приняты значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов выраженности астении по визуальной аналоговой шкале свидетельствовал о том, что количество баллов ВАШ-А в группах на момент начала исследования (см. рисунок) не различалось ($p = 0,720$). После приема ладастена у пациентов отмечено достоверное уменьшение баллов ($p = 0,001$). Подобная динамика наблюдалась и в группе сравнения ($p = 0,007$). Однако в 1-й группе показатель ВАШ-А снизился в 2,5 раза, а во 2-й – лишь в 1,4 раза.

Средние значения суммарного группового балла по шкале оценки астении MFI-20 в обеих группах при первом осмотре были сопоставимы ($p = 0,099$). После терапии ладастеном у пациентов данный показатель достоверно уменьшился с $88,1 \pm 11,2$ до $35,4 \pm 10,7$ балла ($p = 0,001$). В группе сравнения отмечалась менее выраженная положительная динамика: $78,6 \pm 14,4$ балла исходно и $71,8 \pm 14,8$ балла при повторном осмотре ($p = 0,01$).

Средние значения баллов в обеих группах по пяти субшкалам опросника MFI-20 исходно не различались (см. таблицу). После курса терапии достоверно снизились баллы по шкалам общей астении, понижения активности, снижения мотивации, физической астении, психической астении (все $p = 0,0001$).

В группе сравнения при повторном осмотре установлено достоверное изменение среднего показателя лишь по двум шкалам – общая астения и пониженная активность (оба $p = 0,041$).

На фоне приема ладастена у всех пациентов с постэнцефалитической соматогенной астенией отмечено достоверное снижение показателей эмоционально-личностных нарушений. При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в процессе лечения уменьшались как общий показатель опросника ($с 22,9 \pm 7,0$ до $6,7 \pm 7,4$ балла; $p = 0,001$), так и его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы ($с 12,9 \pm 4,4$ до $3,9 \pm 3,9$ балла; $p = 0,001$) и шкалы соматизации ($с 10,2 \pm 3,2$ до $2,8 \pm 3,6$ балла; $p = 0,001$).

В группе сравнения достоверно снижался показатель когнитивно-аффективной шкалы ($с 14,0 \pm 7,8$ до

Динамика показателей шкалы субъективной астении MFI-20 в группах реконвалесцентов КЭ

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения, баллы	после лечения, баллы	до лечения, баллы	после лечения, баллы
Общая астения	18,6 ± 1,8	7,4 ± 2,4	16,7 ± 2,7	15,1 ± 3,0
Пониженная активность	18,3 ± 2,4	7,5 ± 2,7	16,8 ± 2,8	15,2 ± 3,3
Снижение мотивации	16,0 ± 3,3	6,6 ± 2,2	14,8 ± 3,6	13,3 ± 3,4
Физическая астения	19,0 ± 1,3	7,7 ± 2,4	16,8 ± 2,9	15,8 ± 2,9
Психическая астения	16,2 ± 3,2	6,1 ± 2,1	13,5 ± 3,6	12,4 ± 3,7

12,1 ± 6,2 балла; $p = 0,018$), а по общему показателю и шкале соматизации наметилась лишь тенденция к снижению (с 25,4 ± 13,2 до 23,3 ± 11,2 балла; $p = 0,098$ и с 11,4 ± 5,5 до 11,2 ± 5,3 балла; $p = 0,836$).

Ситуационная тревога по тесту Спилбергера–Ханина в первой группе больных достоверно ($p = 0,002$) снизилась с 49,2 ± 3,5 до 43,8 ± 2,0 балла к окончанию лечения в отличие от группы сравнения, где не наблюдалось изменения данного показателя (46,0 ± 3,3 и 44,4 ± 4,1 балла, $p = 0,134$).

За время терапии ладастеном уменьшилась степень выраженности вегетативных расстройств. Средние значения по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» на момент первого обследования были сопоставимы и составили в 1-й группе 40,9 ± 11,2 балла, во 2-й – 36,2 ± 14,4 балла ($p = 0,228$). В динамике обследования достоверное снижение показателей отмечено лишь в 1-й группе – до 14,9 ± 8,2 балла ($p = 0,001$), а во 2-й группе значимых изменений не выявлено – 32,6 ± 12,5 балла ($p = 0,088$).

Анализ показателей по шкале общего клинического впечатления врача обнаружил достоверное увеличение доли пациентов категорий «нормален, не болен» и «пограничное состояние» до 92% после приема ладастена в отличие от контрольной группы, где этот показатель был значительно меньше – 49%.

Следует отметить согласованность субъективных оценок пациента и объективных оценок врача. Общее улучшение после лечения отмечали 92% пациентов 1-й группы и только 27% из группы сравнения. В ходе терапии ладастеном нежелательных явлений установлено не было.

Результатами клинических работ установлено, что течение заболевания в резидуальном периоде зависит не только от вирулентных свойств штаммов вируса КЭ, но и от состояния макроорганизма, поэтому особый акцент в системе реабилитации должен быть сделан на укрепление адаптационных и эмоционально-личностных характеристик организма лиц, перенесших КЭ [1]. Для успешного решения данной проблемы препаратом выбора является ладастен с доказанным полифункциональным действием.

Проведенное исследование показало, что ладастен является эффективным средством для реабили-

тационной терапии пациентов с постэнцефалитической соматогенной астенией. С помощью ВАШ-А и опросника MFI-20 определено его выраженное антиастеническое действие в виде уменьшения общей, физической и психической астении, понижения активности и мотивации. Также выявлено позитивное влияние данного препарата в отношении вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств.

Заключение

По результатам исследования установлено, что клиническая эффективность производного адамантана – ладастена проявляется его антиастеническими, анксиолитическими, вегетостабилизирующими свойствами. Ладастен в суточной дозе 100 мг является высокоэффективным, хорошо переносимым и безопасным препаратом с широким спектром клинического действия и может быть рекомендован в реабилитационный период пациентам, перенесшим клещевой энцефалит с остаточными явлениями в виде постэнцефалитической соматогенной астении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Команденко Н.И., Жукова Н.Г. Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита. Бюллетень сибирской медицины. 2006; прил. 1: 57–62.
2. Фризен В.И., Афанасьева М.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., Сушливая О.Н., Наумова Л.М. Алгоритм диагностики заболеваний, передающихся иксодовыми клещами (на примере Пермского края). Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2008; 4: 33–6.
3. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ; 2001.
4. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования врачей общей практики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 2: 56–60.
5. Смудевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена®). Психиатрия и психофармакотерапия. 2009; 1: 18–26.
6. Вознесенская Т.Г., Фокина Н.М., Яхно Н.Н. Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом (результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости Ладастена®). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 5: 17–26.
7. Копылов Ф.Ю., Никитина Ю.М., Макух Е.А., Сыркин А.Л. Изучение эффективности и безопасности терапии Ладастеном® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиосоматика. 2010; 1: 49–53.
8. Караваева Т.А., Полторак С.В., Поляков А.Ю. Применение препарата Ладастен® в терапии постинфекционных астенических расстройств. Русский медицинский журнал. 2009; 17 (4): 276–81.

REFERENCES

1. Komandenko N.I., Zhukova N.G. Some debatable problems of tick-borne encephalitis. Byulleten sibirskoy meditsiny. 2006; pril. 1: 57–62 (in Russian).
2. Frizen V.I., Afanas'eva M.V., Korenberg E.I., Vorob'eva N.N., Sumlivaya O.N., Naumova L.M. An algorithm for diagnosing Ixodes tick-transmitted diseases (in case of the Perm Territory). Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni, 2008; 4: 33–6 (in Russian).
3. Ierusalimsky A.P. Tick-borne encephalitis. Guide for Physicians.

- Novosibirsk State Medical Academy, Ministry of Health, RF; 2001 (in Russian).
4. *Avedisova A.S., Yastrebov D.V.* Diagnosis and therapy of asthenic disorders: results of the questionnaire survey of general practitioners. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 2: 56–60 (in Russian).
 5. *Smulevich A.B., Andryuschenko A.V., Beskova D.A.* Psihiatriya i psihofarmakologiya. 2009; 1: 18–26 (in Russian).
 6. *Voznesenskaya T.G., Fokina N.M., Yahno N.N.* Treatment of asthenic disorders in patients with psychoautonomic syndrome: results of a multicenter study on efficacy and safety of ladasten. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 5: 17–26 (in Russian).
 7. *Kopylov F.Yu., Nikitina Yu.M., Makuh E.A., Syrkin A.L.* Kardiosomatika. 2010; 1: 49–53 (in Russian).
 8. *Karavaeva T.A., Poltorak S.V., Polyakov A.Yu.* Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2009; 17 (4): 276–81 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера»

ра» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; **Каракулова Юлия Владимировна**, доктор мед. наук, проф. каф. неврологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: julia.karakulova@mail.ru; **Веселова Елена Леонидовна**, зав. «Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов» ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», врач-невролог, 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru; **Шалаева Ольга Владимировна**, врач-инфекционист «Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов» ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», врач-невролог, 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru; **Меркурьева Елена Викторовна**, врач-инфекционист «Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов» ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-002-022:578.833.26]-009.11-07:616.154:577.175.823

О.Н. Сумливая¹, Н.Н. Воробьева¹, Ю.В. Каракулова¹, А.П. Неболсина², Л.С. Патракова², С.Г. Иванцова²

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ НЕЙРОМЕДИАТОРА СЕРОТОНИНА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПАРАЛИТИЧЕСКИХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: son-2005@yandex.ru; ²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru

В работе представлены результаты изучения количественного содержания серотонина в тромбоцитах крови у больных в остром периоде клещевого энцефалита. У пациентов независимо от клинической формы инфекции выявлено достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений $203,7 \pm 107,1$ и $585,4 \pm 258,8$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Анализ концентрации тромбоцитарного серотонина, проведенный в разгар заболевания у больных с различными формами клещевого энцефалита, позволил установить более низкий показатель при паралитической форме ($111,8 \pm 40,1$ нг/мл), чем при непаралитической ($237,1 \pm 97,7$ нг/мл; $p < 0,05$). Наличие достоверной разницы между тяжелой паралитической и менее тяжелой непаралитической формой клещевого энцефалита в разгар болезни дает возможность использовать данный показатель в качестве прогностического критерия для оценки тяжести нейроинфекции.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, тромбоцитарный серотонин

O. N. Sumliyaya¹, N. N. Vorobiova¹, Yu. V. Karakulova¹, A. P. Nebolsina², L. S. Patrakova², S. G. Ivantsova²

THE STUDY OF THE LEVEL OF NEUROTRANSMITTER SEROTONIN FOR THE PREDICTION OF THE PARALYTIC FORM OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

This paper presents the results of a quantitative study of serotonin in blood platelets in patients in the acute period of encephalitis. Regardless of the clinical form of infection, in patients, there was revealed a significant decrease in this index $203,7 \pm 107,1$ ng/ml relatively to control values: $585,4 \pm 258,8$ ng/ml, respectively ($p < 0.05$). The analysis of the concentration of platelet serotonin, performed in the eruptive phase of the disease in patients with various forms of tick-borne encephalitis, allowed to set more lower index in the paralytic form ($111,8 \pm 40,1$ ng/ml) than in non-paralytic one ($237,1 \pm 97,7$ ng/ml, $p < 0.05$). The presence of significant difference between severe paralytic and less severe non-paralytic form of tick-borne encephalitis in the eruptive phase of the disease makes it possible to use this index as a prognostic criterion for assessing the severity of neuroinfection.

Key words: tick-borne encephalitis, platelet serotonin

Широкое распространение клещевого энцефалита (КЭ), высокий уровень заболеваемости, часто приводящей к инвалидизации, вероятность летальных исходов обуславливают высокую медико-социальную и экономическую значимость инфекции и делают необходимым дальнейший поиск новых ранних методов прогнозирования ее течения [1, 2].

Первые 2–4 дня заболевания КЭ еще не определяют его клинической формы и тяжести. Ведущим в это время часто бывает общеинфекционный синдром, а неврологические проявления развиваются позднее. Однако клиническая симптоматика также не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения центральной нервной системы (ЦНС) [2], вследствие чего исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным далеко не в первые дни от начала болезни. В связи с этим актуальным является поиск прогностических маркеров, отражающих выраженность патологических изменений в ЦНС, с целью назначения раннего адекватного лечения.

Поражение нервной ткани сопровождается закономерным развитием нейромедиаторного дисбаланса со стороны одной из активно функционирующих систем головного мозга – серотонинергической, вызывающей разнообразные физиологические эффекты во многих тканях организма [3]. В настоящее время описано 15 видов серотониновых рецепторов, участвующих в регуляции сна и температуры тела, боли, биоповеденческих и моторных реакций [4–6]. Помимо этого, доказано, что серотонин является нейромедиатором, обладающим выраженным иммуномодулирующим действием. В ряде исследований показано его влияние на снижение содержания в крови провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF α и повышение концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 [7].

Аналогом серотонинергического нейрона по ряду морфологических, цитологических, биохимических и фармакологических характеристик является тромбоцит [4, 8, 9]. Он находится за пределами ЦНС, в кровеносном русле, и может служить удобной периферической моделью серотонинергического синапса.

Для измерения концентрации серотонина используется ряд современных биохимических и иммунохимических способов, пришедших на смену недостаточно чувствительному колориметрическому определению. К ним относятся высокоэффективная жидкостная и газовая хроматография с различными видами детекции, радиоиммунологический и иммуноферментный тесты. В большинстве исследований концентрация серотонина измеряется с помощью хроматографических методов, точных и высокочувствительных, однако дорогостоящих и предъявляю-

щих высокие требования к персоналу, что ограничивает внедрение их в практику. Появление нового метода иммуноферментного анализа (ИФА), не уступающего по чувствительности и специфичности рутинным тестам [10], создало возможность проводить исследование концентрации серотонина, используя уже существующую инструментальную базу и опыт сотрудников, владеющих этой техникой.

Определение серотонина с помощью ИФА имеет ряд особенностей вследствие того, что специфические высокоаффинные антитела удается получить только к молекулам ацилированных производных нейротрансмиттера. Поэтому перед исследованием необходимо подвергнуть биологические образцы дополнительной стадии обработки, включающей экстракцию, ацилирование и гидролиз. Появление усовершенствованных модификаций открыло перспективу широкого внедрения этих тестов в лабораторную диагностику.

До настоящего времени исследование серотонина в тромбоцитах у больных при КЭ не проводилось.

Цель исследования – изучить количественное содержание серотонина в тромбоцитах крови у больных в остром периоде КЭ и определить критерий прогнозирования развития паралитической (очаговой) формы инфекции.

Материалы и методы

Обследовано 44 больных с острым течением КЭ. Их них 24 мужчины и 20 женщин в возрасте от 18 до 71 года ($44,3 \pm 15,8$ года). Больные были разделены на две группы в зависимости от клинической формы заболевания. 1-я группа включала 35 пациентов с непаралитической формой КЭ (у 19 человек – лихорадочная форма, у 16 – менингеальная). Во 2-ю группу вошли 9 человек с паралитической (очаговой) формой КЭ. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

Диагноз КЭ устанавливался на основании эпидемиологических (присасывание клеща или посещение леса в сроки, соответствующие инкубационному периоду), клинических (наличие интоксикационного, менингеального, очагового синдромов) и серологических (обнаружение в сыворотке крови специфических IgM к антигену вируса клещевого энцефалита) данных.

Концентрацию тромбоцитарного серотонина (ТС) крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (LDN, Германия). Исследование выполнялось в период разгара (первые 2–4 дня) болезни. У больного с КЭ утром натощак забирали 5 мл крови из вены в пластиковую пробирку, содержащую цитрат. Далее для получения плазмы крови, обогащенной тромбоцитами (ПОТ) образцы центрифугировали при 200 x g в течение 10 мин при комнатной температуре. Переносили надосадочную жидкость в другую пробирку и проводили подсчет тромбоцитов. Осадок тромбоцитов получали путем добавления 800 мкл физиологического раствора к 200 мкл ПОТ и центрифугирования (4500 x g, 10 мин). Надосадочную жидкость

Для корреспонденции: Сумливая Ольга Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: son-2005@yandex.ru

удаляли. К осадку тромбоцитов добавляли 200 мкл дистиллированной воды и тщательно перемешивали на вортексе. Для реакции ацилирования использовали 25 мкл надосадочной жидкости. До ИФА провели количественное ацилирование серотонина. Интенсивность цветовой реакции измеряли при длине волны 450 нм, а количество серотонина в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по известным концентрациям в стандартах. Содержание серотонина в тромбоцитах определяли отношением к 10^9 тромбоцитов.

Для статистического анализа использовали программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США) с применением непараметрических методов. Результаты исследования выражали в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Выявление статистически значимых различий выборок по количественным показателям в независимых группах проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, в зависимых – по критерию Вилкоксона, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование количественного содержания серотонина тромбоцитов крови у всех больных в остром периоде КЭ, независимо от клинической формы, выявило достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Средний уровень ТС составил $203,7 \pm 107,1$ нг/мл, а в контрольной группе – $585,4 \pm 258,8$ нг/мл ($p < 0,05$).

Анализ концентрации ТС, проведенный в разгар заболевания у больных с различными формами КЭ, позволил установить более низкий показатель при паралитической форме ($111,8 \pm 40,1$ нг/мл), чем при непаралитической ($237,1 \pm 97,7$ нг/мл; $p < 0,05$) (рис. 1).

При лихорадочной и менингеальной формах концентрации ТС колебались в одних и тех же пределах, составляя соответственно $230,9 \pm 99,9$ и $245,45 \pm 98,9$ нг/мл ($p > 0,05$), но были значительно (в 2 раза) ниже, чем у здоровых лиц (рис. 2).

Выявлено достоверное различие значений ТС между очаговой и лихорадочной ($p < 0,05$), очаговой

и менингеальной ($p < 0,05$) формами. Причем при паралитической форме заболевания имело место наиболее резкое снижение ТС.

В качестве примера приводим выписки из истории болезни.

Б о л ь н а я П ., 35 лет, преподаватель, поступила в краевую клиническую инфекционную больницу на 2-й день болезни с жалобами на высокую температуру, сильную головную боль, боли при движении глазных яблок, слабость. Эпидемиологический анамнез: 7 дней назад была в лесу, отмечала присасывание клеща. От КЭ не вакцинирована. Заболела остро, повысилась температура тела до $38,0^\circ\text{C}$, озноб, головная боль, миалгии, тошнота, рвота на высоте головной боли. При объективном обследовании в стационаре: состояние средней тяжести, температура тела $38,2^\circ\text{C}$, гиперемия лица и ротоглотки, инъекция сосудов склер, АД 110/70 мм рт. ст., пульс 88 в минуту. Отмечалась легкая ригидность затылочных мышц, симптом Кернига отрицательный, очаговых неврологических симптомов нет. В общем анализе крови: Нб 122 г/л, эр. $4,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тр. $252 \cdot 10^9/\text{л}$, л. $4,1 \cdot 10^9/\text{л}$, э. 1%, п. 2%, с. 53%, лимф. 37%, мц. 6%; СОЭ 2 мм/ч. Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный, реакция Панди отрицательная, лимфоцитарный плеоцитоз 3 клетки/мкл, белок 330 мг/л, сахар 3,7 ммоль/л. В ИФА сыворотки крови обнаружены антитела класса IgM к вирусу КЭ. Тромбоцитарный серотонин 325,7 нг/мл. Диагноз: КЭ, лихорадочная (непаралитическая) форма. После проведенного лечения выписана на 12-й день заболевания в удовлетворительном состоянии.

Определение незначительно сниженного уровня ТС позволило уже в первые дни заболевания с высокой вероятностью предполагать отсутствие поражения вещества головного мозга у данной пациентки и с учетом клинических и лабораторных данных диагностировать лихорадочную форму заболевания.

Б о л ь н а я Х ., 61 год, пенсионерка, поступила в краевую клиническую инфекционную больницу на 3-й день болезни с жалобами на высокую температуру, сильную головную боль в затылочной области,

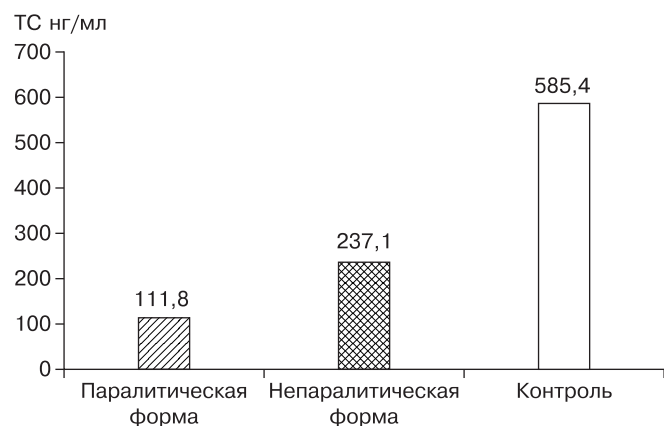


Рис. 1. Уровень ТС у больных с паралитической и непаралитической формами в остром периоде КЭ.

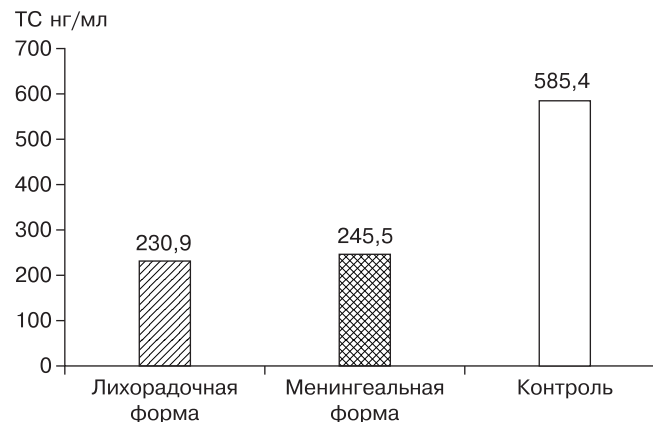


Рис. 2. Уровень ТС у больных с различными формами КЭ в остром периоде заболевания.

слабость, боли в мышцах и суставах. Эпидемиологический анамнез: за 12 дней до заболевания было присасывание клеща в область шеи, клещ не исследован, от КЭ не вакцинирована. Заболела остро, температура 38,8°C, озноб, головная боль, артралгии, миалгии, рвота. Объективные данные: состояние средней тяжести, температура 39,3°C, больная в сознании, гиперемия лица и ротоглотки, инъекция сосудов склер, АД 160/100 мм рт. ст., пульс 96 в минуту. Ригидность затылочных мышц и симптом Кернига умеренно выражены. В общем анализе крови: Нв 106 г/л, эр. $3,5 \cdot 10^{12}/л$, тр. $240 \cdot 10^9/л$, л. $8,0 \cdot 10^9/л$, п. 3%, с. 86%, лимф. 7%, мц. 4%; СОЭ 32 мм/ч. Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный, реакция Панди резко положительная, лимфоцитарный плеоцитоз 725 клеток/мкл, белок 1240 мг/л, сахар 1,72 ммоль/л. В ИФА сыворотки крови обнаружены IgM к вирусу КЭ. Тромбоцитарный серотонин 59,4 нг/мл. Диагноз: КЭ, менингеальная форма. На 5-й день болезни состояние ухудшилось, появились дизартрия, расходящийся страбизм, больная была переведена для лечения в реанимационное отделение, где через 14 дней наступил летальный исход. Заключительный диагноз: клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая (паралитическая) форма.

Обнаружение резко сниженного содержания ТС у данной пациентки на 3-й день заболевания (в день поступления в стационар) позволило прогнозировать тяжелое течение инфекции со значительным поражением ЦНС, развитие паралитической формы.

Исходя из результатов работ отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующих о том, что содержание серотонина в тромбоцитах периферической крови может рассматриваться в качестве показателя, отражающего в определенной степени его концентрацию в нейронах головного мозга [4, 8, 9], нами впервые установлено снижение активности церебральных серотонинергических структур в остром периоде КЭ. Анализ уровня ТС крови у больных выявил достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Причем при паралитической (очаговой) форме КЭ количественные показатели ТС были существенно ниже, чем при непаралитической (лихорадочной и менингеальной).

Наличие достоверной разницы между тяжелой паралитической и менее тяжелой непаралитической формой КЭ в разгар болезни позволило нам использовать данный показатель в качестве прогностического критерия для оценки тяжести заболевания (патент на изобретение РФ № 2474819 «Способ прогнозирования развития очаговых форм клещевого энцефалита в остром периоде»).

Заключение

Таким образом, исследование нейротрансмиттера серотонина у больных КЭ в остром периоде представляет теоретический и практический интерес, поскольку позволяет оценить степень потенциального повреждения нервной ткани при воспалительном процессе и прогнозировать течение инфекции. Можно предполагать, что серотонин выполняет функ-

цию модулятора противовоспалительной реакции и играет некую защитную церебропротекторную роль в остром периоде КЭ. Анализ полученных результатов дает возможность инфекционистам и неврологам уже в первые дни болезни прогнозировать формирование паралитических (очаговых) форм, назначить адекватную терапию и уменьшить количество осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Галунова А.Б. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале. Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2010; 21: 59–69.
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. Новосибирск, Государственная медицинская академия МЗ РФ; 2001.
3. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного мозга в норме и патологии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2004; 8: 77–80.
4. Иzzати-Заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2004; 9: 62–70.
5. Каракулова Ю.В., Шутлов А.А. Характеристика болевого статуса и количественного содержания сывороточного и тромбоцитарного серотонина крови у больных с головной болью напряжения. Международный неврологический журнал. 2008; 1 (17): 39–42.
6. Kroeze W.K., Roth B.L. The molecular biology of serotonin receptors' therapeutic implication for the interface of mood and psychosis. Biol. Psychiatry. 1998; 44: 1128–42.
7. Ставинская О.А. Влияние гистамина и серотонина на регуляцию иммунологической реактивности: Дис. ... канд. биол. наук. Архангельск; 2008.
8. Adell A., Celada P., Abellanet M.T. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. Brain Res. Rev. 2002; 39: 154–80.
9. Jacobs B.L., Azmitia E.C. Structure and function of the brain serotonin system. Physiological Reviews. 1992; 72: 165–216.
10. Зайко С.Д. Определение биогенных аминов в лабораторной практике. Клинико-лабораторный консилуим. 2009; 4 (29): 54–60.

REFERENCES

1. Volkova L.I., Kovtun O.P., Galunova A.B. Tick-borne encephalitis on Middle Ural. Vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy meditsinskoj akademii. 2010; 21: 59–69 (in Russian).
2. Ierusalimsky A.P. Tick-borne encephalitis. Guide for Physicians. Novosibirsk State Medical Academy, Ministry of Health, RF; 2001 (in Russian).
3. Barhatova V.P., Zavalishin I.A. Neurotransmitter organization of motive system of brain in norm and pathology. Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2004; 8: 77–80 (in Russian).
4. Izzati-Zade K.F., Basha A.V., Demchuk N.D. Disorders of serotonin exchange in the pathogenesis of diseases of the nervous system: Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2004; 9: 62–70 (in Russian).
5. Karakulova Yu.V., Shutov A.A. Mezhdunarodnyj neurologicheskiy zhurnal. 2008; 1 (17): 39–42 (in Russian).
6. Kroeze W.K., Roth B.L. The molecular biology of serotonin receptors' therapeutic implication for the interface of mood and psychosis. Biol. Psychiatry. 1998; 44: 1128–42.
7. Stavinskaya O.A. The influence of histamin and serotonin on the regulation of immunological reactivity: Autosynopsis of thesis PhD of Biology. Arhangel'sk; 2008 (in Russian).
8. Adell A., Celada P., Abellanet M.T. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. Brain Res.Rev. 2002; 39: 154–80.

9. Jacobs B.L., Azmitia E.C. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*. 1992; 72: 165–216.
10. Zayko S.D. Metanephines and amines measurement in laboratory practice. *Kliniko-laboratornyj konsilium*. 2009; 4 (29): 54–60 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; **Каракулова Юлия Владимировна**, доктор мед. наук, проф. каф.

неврологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: julia.karakulova@mail.ru; **Неболсина Анна Петровна**, канд. мед. наук, зав. диагностическим отделением ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru; **Патракова Людмила Сергеевна**, врач-инфекционист ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru; **Иванцова Светлана Геннадьевна**, врач-инфекционист ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24+616.8]-022:579.862.1]-06:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

В.В. Николенко¹, Н.Н. Воробьева¹, Л.М. Наумова², Е.А. Солодников², В.В. Бондаренко², О.В. Абросимова², А.В. Нагаенко², Е.В. Голикова², М.Р. Миникеева¹

ПОРАЖЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь; ²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь

В настоящее время у ВИЧ-позитивных пациентов не проводится регистрация внебольничных пневмоний и гнойных менингитов, вызванных S. pneumoniae, отсутствует описание клинических симптомокомплексов. В связи с этим, целью работы явилось выявление особенностей течения пневмококковой инфекции с поражением дыхательной и нервной систем при ВИЧ-инфекции. Проведено клинико-лабораторное обследование 110 ВИЧ-позитивных пациентов с внебольничными пневмониями и бактериальными гнойными менингитами. Внебольничная пневмония протекает тяжело с массивным поражением легочной ткани, наличием плеврального выпота, ранним развитием дыхательной недостаточности, снижением SaO₂ < 92%, частыми осложнениями и летальными исходами. Патология ЦНС пневмококковой этиологии у ВИЧ-позитивных больных, проявляется развитием гнойных менингитов и менингоэнцефалитов, имеющих тяжелое прогрессирующее течение и высокую летальность. Поражение дыхательной и нервной систем, вызванное S. pneumoniae при ВИЧ-инфекции наблюдается в 4А и 4Б стадиях заболевания, при отсутствии критического снижения показателей CD₄-лимфоцитов.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция; ВИЧ-позитивные пациенты; внебольничная пневмония; гнойный менингит

V. V. Nikolenko¹, N. N. Vorobiova¹, L. M. Naumova², E. A. Solodnikova², V. V. Bondarenko², O. V. Abrosimova², A. V. Nagaenko², E. V. Golikova², M. R. Minikeeva¹

RESPIRATORY AND NERVOUS SYSTEMS CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESIONS DUE TO STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE INFECTION IN HIV-POSITIVE PATIENTS

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

Currently registration of community-acquired pneumonia and purulent meningitis caused by S. pneumoniae patients in HIV-positive patients is not carried out, there is absent the description of the clinical symptom complex. In this regard, the purpose of the work was the detection of the features of the course of pneumococcal infection with the lesion of the respiratory and nervous systems in HIV infection. A clinical and laboratory examination of 110 HIV-positive patients with community-acquired bacterial pneumonias and purulent meningitises was performed. Community-acquired pneumonia fulminates with the massive damage of the lung tissue, the presence of pleural effusion, the early development of respiratory failure, decreased SaO₂<92%, frequent complications and fatal outcomes. CNS pathology of pneumococcal etiology in HIV-positive patients is manifested by the development of purulent meningitises and meningoencephalitises having a severe progressing course and high mortality. The lesion of the respiratory and the nervous systems caused by S. pneumoniae in HIV infection is observed at the 4A and 4B stages of the disease, in the absence of a critical reduction indicators CD₄ lymphocytes.

Key words: pneumococcal infection, HIV-positive patients, community-acquired pneumonia, purulent meningitis

Для корреспонденции: Николенко Вера Валентиновна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infec-perm@mail.ru

Болезни пневмококковой этиологии являются серьезной медико-социальной проблемой для многих стран мира, особенно экономически неустойчивых [1]. Колонизируя слизистые оболочки верхних дыхатель-

ных путей, *Streptococcus pneumoniae* играет важную роль в развитии патологического процесса при пневмониях, бронхитах, синуситах, отитах, а при генерализации инфекции – сепсиса и менингитов [2, 3].

Пневмококковая внебольничная пневмония относится к числу наиболее распространенных поражений органов дыхания. По данным зарубежной литературы заболеваемость пневмониями у взрослых варьирует в широком диапазоне, составляя у лиц молодого возраста 1–11,6%, а в старших возрастных группах – 25–44% [4, 5]. В России, согласно официальной статистике, среди населения старше 18 лет регистрируется до 440 000 случаев внебольничных пневмоний в год [6, 7]. При данном поражении дыхательных путей у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистой системы, ВИЧ инфекция) летальность достигает 15–30% [8, 9]. Пневмококковый менингит также занимает одно из ведущих мест в структуре бактериальных менингитов неменингококковой этиологии, составляя совместно с менингококковым и гемофильным поражением центральной нервной системы (ЦНС) более 90% острых бактериальных менингитов [10]. Он не имеет эпидемического распространения, часто поражает лиц с ослабленными факторами иммунной защиты на фоне уже текущей очаговой пневмококковой инфекции [11].

В последние годы у иммунокомпроментированных пациентов отмечено значительное увеличение заболеваемости этой инфекцией [1]. Так, если у здоровых лиц ее показатель зарегистрирован в пределах 8,8 на 100 000, то у ВИЧ-инфицированных пациентов он составляет 442,9 на 100 000 больных, что превышает заболеваемость среди населения в целом в 55 раз [2, 12]. Однако до настоящего времени у ВИЧ-позитивных лиц не проводится регистрации как внебольничных пневмоний, так и гнойных менингитов, вызванных *S. pneumoniae*, отсутствует описание клинических симптомокомплексов, что затрудняет раннюю, дифференциальную диагностику и своевременное назначение адекватной терапии.

В связи с этим целью нашей работы явилось выявление особенностей течения пневмококковой инфекции с поражением дыхательной и нервной систем у ВИЧ-позитивных пациентов.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 771 ВИЧ-позитивного и ВИЧ-негативного больного с внебольничными пневмониями и бактериальными гнойными менингитами, госпитализированного в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу (ПККИБ) г. Перми в 2006–2013 гг. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией имели 4А и 4Б стадии, фазу прогрессирования, в отсутствие антиретровирусной терапии (АРТ).

Критериями диагноза пневмония были: наличие у больного рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани, выявление возбудителя при бактериологическом исследовании мокроты

и как минимум два клинических признака из числа следующих: 1) лихорадка в начале заболевания; 2) кашель с мокротой; 3) объективные данные со стороны легких (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); 4) воспалительные изменения в общем анализе крови.

У пациентов с поражением нервной системы для подтверждения диагноза менингит помимо общесоматического и неврологического обследования, применяли бактериологическое исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) и серологические реакции (латекс-агглютинация, иммуноферментный анализ). При необходимости использовались дополнительные методы диагностики – ЭКГ, ультразвуковое исследование и компьютерная томография.

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением методов параметрической статистики. Достоверность различия определяли с помощью критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После расшифровки этиологической структуры пневмоний поражение респираторного тракта, вызванное *S. pneumoniae* выявлено у 128 (28,9 ± 2,1%) госпитализированных пациентов, *S. aureus* – у 57 (12,9 ± 1,5%), *S. pyogenes* – у 19 (4,3 ± 0,9%), *K. pneumoniae* – у 17 (3,8 ± 0,9%), *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – у 13 (2,9 ± 0,7%). Так же следует отметить, что у 76 пациентов (17,2 ± 1,7%) в мокроте обнаружены *M. tuberculosis*, из них 52 человека (68,4%) – ВИЧ-позитивные больные.

При ранней госпитализации пациентов (на 1–2-й дни заболевания) у 54 (12,3 ± 1,5%) из них отсутствовал продуктивный кашель, а 78 (17,7 ± 1,8%) принимали антибактериальные препараты до поступления в стационар, вследствие чего микробиологическое исследование респираторного секрета имело заведомо отрицательный результат.

Из 128 пациентов с поражением дыхательной системы, вызванным *S. pneumoniae*, 71 (55,4%) были ВИЧ-позитивными и 57 (44,6%) – ВИЧ-негативными. Полученные результаты подтверждают литературные данные о высокой заболеваемости пневмококковой инфекцией у ВИЧ-инфицированных [12].

Среди лиц с ВИЧ-инфекцией преобладали больные в возрасте от 21 года до 40 лет – 67 (94,3 ± 2,7%) человек. В группе пациентов без ВИЧ-инфекции возрастные категории отличались от ВИЧ-позитивных больных. Так, в возрасте от 21 года до 40 лет было 15 (26,4 ± 5,8%) пациентов, остальную группу составляли лица старше 41 года – 60 (73,7 ± 5,8%) человек.

Таким образом, следует отметить, что поражение респираторного тракта пневмококковой этиологии у ВИЧ-позитивных больных в возрасте 21–40 лет регистрируется в 3,5 раза чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов подобного возраста без ВИЧ-инфекции.

Анализ клинического течения внебольничных пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов позволил установить ряд особенностей, которые следует учитывать в их диагностике.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика внебольничных пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов

Клинические проявления	ВИЧ-положительные пациенты (n = 71)		ВИЧ-негативные пациенты (n = 57)	
	число больных			
	абс.	M ± m (%)	абс.	M ± m (%)
Кашель:				
сухой	32	45,1 ± 5,9	35	61,4 ± 6,4*
с мокротой	39	54,9 ± 5,9	22	38,6 ± 6,4*
Боли в грудной клетке	43	60,5 ± 5,8	12	21 ± 5,3*
Тахипноэ:				
до 23 в мин	38	53,6 ± 5,9	42	73,6 ± 5,8*
более 24 в мин	33	46,4 ± 5,9	15	26,4 ± 5,8*
Гипотония (систолическое АД < 90 мм рт. ст.)	25	35,2 ± 5,6	9	15,7 ± 4,8*
SaO ₂ крови < 92%	23	32,3 ± 5,5	8	14,0 ± 4,5*
Рентгенография органов грудной клетки:				
поражение одностороннее	42	59,2 ± 5,8	41	72 ± 5,9*
поражение двустороннее	29	40,8 ± 5,8	16	28 ± 5,9*
Наличие плеврального выпота	19	26,7 ± 5,2	7	12,2 ± 4,3*
Летальный исход	11	15,4 ± 4,2	3	5,2 ± 2,9*

Примечание. * – достоверность различий между группами ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов ($p < 0,05$).

Заболевание проявлялось тяжелым поражением органов дыхания с интоксикацией и выраженной острой дыхательной недостаточностью (табл. 1). В 40,8% случаев выявлена двусторонняя патология дыхательной системы, в 43,6% зарегистрировано поражение двух сегментов одного легкого. Более чем у 1/5 обследованных пациентов патологический процесс распространялся на плевру (плевропневмония).

У трети больных 32,3% (23 пациента) наблюдалось снижение SaO₂ < 92% и нестабильность гемодинамики. В 35,1% случаев (25 пациентов) течение заболевания осложнилось пульмогенным сепсисом, в 11,2% (8 больных) – отеком легких и отеком мозга. У 15,4% (11 больных) зарегистрирован летальный исход. При патоморфологическом исследовании в легочной ткани умерших определялись участки некроза и карнификации, абсцедирование, развитие гангрены, а также фибринозно-гнойный плеврит.

Количество CD₄-лимфоцитов крови составляло 551 ± 181 в мкл¹, что указывает на возможность развития пневмококковой пневмонии не только при уровне CD₄-лимфоцитов от 200 до 500 мкл¹, как описывалось ранее в литературных источниках [12], но и при большей их величине.

У больных без ВИЧ-инфекции поражение двух сегментов при односторонней патологии легкого отмечалось значительно реже, чем в предыдущей группе (у 15,7%), а односторонняя пневмония в 1,2 раза чаще. Плевральный выпот диагностирован у 12,2%.

Дыхательная недостаточность, проявляющаяся снижением SaO₂ < 92%, наблюдалась лишь у 14% ($p < 0,05$), нестабильность гемодинамики выявлялась редко – у 1/6 обследованных. Реже зарегистрированы осложнения: сепсис у 19,2%, отек легких у 7% больных. Летальный исход наблюдался у 5,2% (3 человек). Патоморфологически выявлены фибринозная пневмония и плеврит. Гангрены и некроза легочной ткани не было.

Представленная клиническая характеристика нарушений со стороны органов дыхания свидетельствует о более тяжелом течении патологического процесса, вызванного *S. pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов, несмотря на преобладание молодого возраста обследованных (21–40 лет). Установлено поражение нескольких участков легочной ткани, с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, частыми осложнениями и высоким показателем летальных исходов.

Для подтверждения тяжести течения внебольничных пневмоний у ВИЧ-положительных пациентов приводим клинический пример:

Больной В., 25 лет, поступил в ГБУЗ ПК ККИБ г. Перми 06.10.12. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен в 2010 г., заражение произошло половым путем.

Болен с 26.09.12 – беспокоили кашель, одышка, боли в грудной клетке, температуру не измерял, не лечился. Состояние значительно ухудшилось 06.10.12, усилилась одышка. Пациент госпитализирован. При поступлении в отделение интенсивной терапии: состояние пациента тяжелое, кожные покровы бледные, акроцианоз, «мраморный» рисунок кожи конечностей, пальпируются все группы мелких периферических лимфатических узлов, эластичных, не спаянных с окружающими тканями.

Грудная клетка обычной формы. Перкуторный звук притуплен слева в нижних отделах, там же ослабленное дыхание, крепитация, шум трения плевры; справа выслушиваются влажные хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) 52–54 в мин. Границы сердца в пределах нормы. Пульс на лучевых артериях удовлетворительных качеств, симметричный, частота сердечных сокращений 120–130 в минуту, АД 80/50 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень ± 2 см от края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, селезенка пальпируется у края реберной дуги. Менингеальные симптомы отрицательные.

В этот же день пациент переведен на ИВЛ аппаратом Chirolog в режиме CMV с параметрами МОД – 8,6 л/мин, ДО – 480 мл, ЧД 18 в минуту, SaO₂ 89%. В ОАК: эр. 4,28 × 10¹²/л, Нб 128%, тр. 150 × 10⁹/л, л. 2,4 × 10⁹/л, нейтрофилы: миелоциты 3%, юные 1%, п. 23%, с. 25%, лимф. 34%, мон. 13%, пл. кл. 1, СОЭ 38 мм/ч. ОАМ: уд. вес 1,015, белок 2,1 г/л, сахар отр., единичные лейкоциты, эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры. Количество CD₄-лимфоцитов крови 570 кл. в 1 мкл. Рентгенография органов грудной клетки: двусторонняя пневмония. Экссудативный плеврит слева. Посев мокроты на ВК отрицательный. При бактериологическом исследовании мокроты и крови выделены *S. pneumoniae* 10⁷ в 1 мл.

Диагноз: ВИЧ-инфекция, 4Б стадия, фаза прогрессирования, без АРТ. Тяжелый сепсис, двусторонняя деструктивная пневмония, отек легких, острая печеночно-почечная недостаточность. Отек мозга. ДВС-синдром.

Получал лечение: антибактериальные препараты, антимиотики, внутривенную инфузию глюкозо-солевыми растворами, посиндромную терапию.

07.10.12 в 02.25 на фоне нестабильной гемодинамики зафиксирована остановка кровообращения, диагностирована биологическая смерть.

Из 289 больных с диагнозом гнойный менингит у

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пневмококкового менингита у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов

Клинические проявления	ВИЧ-положительные пациенты (n = 39)		ВИЧ-негативные пациенты (n = 34)	
	число больных			
	абс.	M ± m (%)	абс.	M ± m (%)
Головная боль	39	100	34	100
Светобоязнь	31	79,4 ± 6,4	29	85,2 ± 6,0
Тошнота, рвота	37	94,8 ± 3,5	30	88,2 ± 5,5
Менингеальные знаки	36	92,3 ± 4,2	31	91,1 ± 4,8
Спутанность, дезориентация, нарушение сознания	12	30,7 ± 7,3	5	14,7 ± 6,0*
Поражение ЧМН	33	84,6 ± 7,7	27	79,4 ± 6,9
Отек головного мозга	18	46,1 ± 7,9	7	20,5 ± 6,9*
Показатели СМЖ: цитоз (в 1 мл ³)				
менее 100	7	17,9 ± 6,1	11	32,3 ± 8,0*
более 1000	24	61,5 ± 7,7	4	11,7 ± 5,5*
Летальный исход	16	41,0 ± 7,8	8	23,5 ± 7,2*

Примечание. * – достоверность различий между группами ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов ($p < 0,05$).

73 (25,3%) пациентов возбудителем заболевания был *S. pneumoniae*. В остальных случаях обнаружены другие этиологические агенты: *Neisseria meningitidis* (31,5%), *Staphylococcus aureus* (14,9%), *St. hominis* (1,0%), *E. coli* (1,7%), *St. haemolitis* (1,0%). У 71 (24,6%) человека возбудитель установить не удалось.

Пневмококковый менингит зарегистрирован у 53,5% (39 пациентов) ВИЧ-положительных и у 46,5% (34 пациента) ВИЧ-негативных больных.

Анализ возрастной структуры показал, что все ВИЧ-инфицированные были в возрасте до 40 лет. Среди ВИЧ-негативных лиц, напротив, преобладали пациенты более старшей возрастной группы (61,8%).

При развитии пневмококкового менингита у больных с ВИЧ-инфекцией в 84,6% случаев имело место раннее поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН) уже в 1–2-й день заболевания, причем лидировала патология со стороны лицевого и глазодвигательных нервов. У одного больного наблюдалась децеребрационная ригидность (спастическое состояние рук).

Менингеальные знаки и общемозговая симптоматика, основными проявлениями которой является упорная головная боль, повторная рвота, отмечались почти у всех обследованных в обеих группах (табл. 2). Продолжительность этих клинических симптомов была обусловлена тяжестью инфекционного процесса и длительнее сохранялась у ВИЧ-положительных пациентов – $17 \pm 1,3$ дней против $12,2 \pm 1,6$ дней ($p < 0,05$) у ВИЧ-негативных больных.

При исследовании СМЖ у половины ВИЧ-инфицированных лиц имел место нейтрофильный цитоз более 1000 кл. в 1 мкл⁻¹ (до 21 162 кл. в 1 мкл⁻¹), что указывало на выраженную воспалительную реакцию гнояного характера.

Наличие проявлений поражения не только оболочек, но и головного мозга свидетельствовало о развитии синдрома менингоэнцефалита у 66,6%, а

в группе ВИЧ-негативных больных менингоэнцефалит диагностирован лишь у 14,6% ($p < 0,05$).

Количество CD₄-лимфоцитов крови у больных с ВИЧ-инфекцией в среднем составляло 420 ± 122 в 1 мкл⁻¹.

У более чем одной трети ВИЧ-инфицированных зарегистрирован летальный исход, причинами которого явились отек и набухание головного мозга, отек легких, острая сердечно-сосудистая недостаточность. При патолого-анатомическом исследовании, кроме гнояного менингоэнцефалита, в 43,7% случаев установлены очаги абсцедирования ткани мозга в лобных долях и мозжечке, в 31,2% – подкорковые кровоизлияния.

Показатель летальности в группе ВИЧ-негативных пациентов был значительно ниже – 23,5% больных ($p < 0,05$).

В целом следует отметить, что поражение нервной системы у ВИЧ-положительных пациентов, вызванное пневмококковой инфекцией, формируется при количестве CD₄-лимфоцитов крови от 300 до 540 в мкл⁻¹, отличается значительной частотой развития ранних менингоэнцефалитов, выраженностью и длительностью клинической симптоматики и большим числом осложнений. Патологический процесс быстро прогрессирует и приводит к частым летальным исходам.

Заключение

Таким образом патология дыхательной и нервной систем, вызванная *S. pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов наблюдается в 4А и 4Б стадиях заболевания при отсутствии критического снижения показателей CD₄-лимфоцитов крови. Внебольничная пневмония имеет тяжелое течение с нередким двусторонним поражением легочной ткани, наличием плеврального выпота, ранним развитием дыхательной недостаточности, а также частыми осложнениями и летальными исходами. Поражение ЦНС пневмококковой этиологии проявляется развитием гнойных менингитов и менингоэнцефалитов, имеющих тяжелое течение и значительный показатель летальности.

Выявленные клинические особенности доказывают необходимость проведения специфической профилактики от пневмококковой инфекции у пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. Weekly Epidemiol. Rec. 2007; 82 (12): 93–104.
2. Kyaw M.Y., Rose C.T. Jr., Try A.M. et al. The influence of chronic illness on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J. Infect. Dis. 2005; 192 (3): 377–86.
3. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция вошла в число управляемых. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010; 3: 102–8.
4. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.S. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009. Thorax 2009; 64 (Suppl. III): 1–55.
5. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2005; 26: 1138–80.
6. Козлов П.С. Пневмококки: уроки прошлого, взгляд в будущее. Смоленская государственная медицинская академия; 2010.
7. Чучалин А.Г., Синкопальников А.И., Стрелюцкий Л.С. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. М.: Атмосфера; 2006.

8. Бисенова Н.М., Абжалова А.Б. Микробный пейзаж мокроты больных с респираторными инфекциями. Национальные приоритеты России. 2009; 2 (специальный выпуск): 236–7.
9. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н., Молчанова Л.А. Распространенность пневмококковой инфекции в крупном промышленном регионе и специфическая профилактика у лиц с поражением респираторного тракта. Врач. 2010; 4: 33–5.
10. Богомолов Б.П. Диагностика вторичных и первичных менингитов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007; 6: 44–9.
11. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Мигманов Т.Э., Быкова Р.Н., Ченцов В.Б., Крючкова Г.В., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.И., Мясников В.А. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов. Лечащий врач. 2007; 9: 31–5.
12. Барлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.; 2010.

REFERENCES

1. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. Weekly Epidemiol. Rec. 2007; 82 (12): 93–104.
2. Kyaw M.Y., Rose C.T. Jr., Try A.M. et al. The influence of chronic illness on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J. Infect. Dis. 2005; 192 (3): 377–86.
3. Tatchenko V.K. Pneumococcal disease is among the governed. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2010; 3: 102–8 (in Russian).
4. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.S., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults—update 2009. Thorax. 2009; 64 (Suppl. III): 1–55.
5. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2005; 26: 1138–80.
6. Kozlov R.S. Pneumococcus: the lessons of the past, look to the future. Smolensk Smolensk State Medical akademiya; 2010 (in Russian).
7. Chuchalin A.G., Sinkopalnikov A.I., Strachounski L.S. Community-acquired pneumonia in adults. Practice Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of adult. M.: Atmosphere; 2006 (in Russian).
8. Bissenova N.M., Abzhilova A.B. Microbial landscape sputum of patients with respiratory infections. Scientific. Zh. National priorities for Russia. 2009; 2 (a special vypusk): 236–7 (in Russian).
9. Nikolenko V.V., Feldblyum I.V., Vorobiev N.N., Molchanova L.A. The prevalence of pneumococcal disease in a large industrial region and

specific prevention in patients with lesions of the respiratory tract. Doctor. 2010; 4: 33–5 (in Russian).

10. Bogomolov B.P. Primary and secondary diagnosis of meningitis. Epidemiology and Infectious bolezni. 2007; 6: 44–9 (in Russian).
11. Vengerov Y.Y., Nagibina M.V., Migmanov T.E., Bykov R.N., Chentcov V.B., Kryuchkov G.V., Smirnova T.Yu., Svistunova T.I., Myasnikov V.A. Actual problems of diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Attending vrach. 2007; 9: 31–5 (in Russian).
12. Bartlett D., Gallant J., Pham P. Clinical Aspects of HIV. Moscow; 2010.

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26; **Наумова Людмила Михайловна**, зам. гл. врача ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, ул. Пушкина, 96; **Солодников Елена Александровна**, зав. отд-нием интенсивной терапии, ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, ул. Пушкина, 96; **Бондаренко Вероника Владимировна**, врач-инфекционист ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, ул. Пушкина, 96; **Абросимова Ольга Владимировна**, врач-инфекционист ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, ул. Пушкина, 96; **Нагаенко Александр Васильевич**, врач-инфекционист ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, ул. Пушкина, 96; **Голикова Екатерина Валентиновна**, врач-инфекционист ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, ул. Пушкина, 96; **Миникеева Маргарита Равилевна**, врач-интерн каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.371.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

В.В. Николенко¹, И.В. Фельдблюм¹, Н.Н. Воробьева¹, М.Г. Зернина², М.В. Иванова², В.В. Семериков², С.О. Голоднова¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПНЕВМОКОККОВОГО ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ЧЕРЕЗ 2 ГОДА ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: vadislavsemerikov@yandex.ru

В настоящее время проблема вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов от пневмококковой инфекции до сих пор остается недостаточно изученной. Нет единого мнения об эффективности их иммунизации, о целесообразности и сроках ревакцинации. Целью исследования явилось изучение продолжительности и напряженности поствакцинального пневмококкового иммунитета у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. Проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование, вакцинировано 100 ВИЧ-инфицированных пациентов полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной. Группу сравнения составили 100 человек, не привитых против пневмококковой инфекции. Для выявления напряженности иммунитета в течение 2 лет в сыворотке крови определяли IgG-антитела к смеси полисахаридов (СП) S. pneumoniae, входящих в состав вакцины, проводили сопоставление заболеваемости острыми респираторными инфекциями, пневмониями и бронхитами и их этиологическую расшифровку с помощью бактериологического исследования мокроты. Полученные результаты указывают на напряженный поствакцинальный иммунитет с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом в течение 2 лет после вакцинации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пневмококковый иммунитет

V. V. Nikolenko¹, I. V. Feldblyum¹, N. N. Vorobiova¹, M. G. Zernina², M. V. Ivanova², V. V. Semerikov², S. O. Golodnova¹

CHARACTERISTIC OF PNEUMOCOCCAL POST-VACCINATION IMMUNITY IN HIV-POSITIVE PATIENTS THROUGH 2 YEARS AFTER IMMUNIZATION

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

*At present, the problem of vaccination of HIV-infected patients from pneumococcal disease is still poorly studied. There is no consensus on the effectiveness of immunization, the appropriateness and timing of revaccination. The aim of the study was to examine the duration and power of post-vaccination pneumococcal immunity in HIV-infected adult patients. A prospective comparative randomized study was performed, 100 HIV-infected patients were vaccinated with a polysaccharide 23-valent pneumococcal vaccine. Comparison group was consisted of 100 cases, not vaccinated against pneumococcal infection. For detection of the power of immunity through 2 years blood serum level of IgG antibodies to a mixture of polysaccharides (SP) *S. pneumoniae* incorporated in the vaccine were determined, the comparison of the incidence of acute respiratory infections, pneumonia and bronchitis was carried out, and their etiological transcript with the help of bacteriological examination of sputum was performed. The obtained results indicate to the powerful post-vaccination immunity with the high level of seroprotection and significant preventive effect through two years after vaccination.*

Key words: HIV-infection, pneumococcal immunity.

Снижение заболеваемости пневмококковой инфекцией остается одной из приоритетных проблем здравоохранения в Российской Федерации. К настоящему времени ее уровень высок: 15–20 на 100 000 населения [1, 2]. Группами риска являются дети в возрасте до 5 лет, взрослые старше 60 лет, а также лица, имеющие контакт с больными или носителями *S. pneumoniae*, страдающие хроническими болезнями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, сахарным диабетом, больные с функциональной или анатомической аспленией, травмами черепа и позвоночника, иммунодефицитами. Немаловажен факт ежегодного увеличения заболеваемости пневмококковой инфекцией у иммунокомпрометированных лиц, обусловленной антибиотикорезистентными штаммами бактерий [1].

К одной из самых значимых групп риска относятся ВИЧ-инфицированные пациенты, у которых показатель заболеваемости патологией, обусловленной *S. pneumoniae*, превышает заболеваемость среди населения более чем в 50 раз [3, 4]. Как известно, особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в России в современных условиях является быстрое увеличение числа тяжелых больных на поздних стадиях, где ведущее место в поражении дыхательного тракта нетуберкулезной этиологии принадлежит пневмониям, вызванным *S. pneumoniae* [5, 6]. При этом у пациентов с отягощенным преморбидным фоном летальность увеличивается до 30–50% [7].

В отечественной литературе имеются широко обсуждаемые результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о высокой эффективности пневмококковых вакцин при иммунизации пациентов с поражением респираторного тракта, ЛОР-органов, нервной системы [1, 7, 8]. Однако проблема вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против пневмококковой инфекции до сих пор остается недостаточно изученной. Нет единого мнения ни о целесообразности, ни об эффективности их иммунизации, сроках ревакцинации [1, 9–11]. Ряд авторов считает, что ревакцинирующие прививки иммунодефицитным пациентам следует проводить один раз в 3 года, а не один раз в 5 лет, в отличие от компетентных по состоянию иммунитета лиц, так как полисахаридные вакцины не могут стимулировать Т-зависимый

иммунитет и, следовательно, у них отсутствует иммунологическая память. Однако данных о длительности поствакцинального иммунитета против пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных взрослых в литературе мы не встретили.

Целью настоящего исследования явилось изучение продолжительности и напряженности поствакцинального пневмококкового иммунитета у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 2 лет после иммунизации.

Материалы и методы

В 2010–2011 гг. на базе краевого Центра профилактики и борьбы со СПИДом, на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии Пермской медицинской академии проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование. В работе приняли участие 200 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 20 до 50 лет, с 3 и 4А стадиями заболевания, имеющие количество CD4⁺-Т-лимфоцитов в крови не ниже 500 мкл⁻¹. Из них группу наблюдения составили 100 человек, привитых полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной (Пневмо 23, Санофи Пастер, Лион, Франция), которая вводилась однократно внутримышечно, в дозе 0,5 мл, после получения информированного согласия. Группа сравнения включала 100 ВИЧ-инфицированных лиц, не привитых против пневмококковой инфекции. Обе группы были стандартизованы по полу, возрасту, стадии болезни.

С целью выявления напряженности иммунитета в группе наблюдения спустя 12, 18 и 24 мес после введения вакцины, в сыворотке крови определяли IgG-антитела (IgG-АТ) к смеси полисахаридов (СП) *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины «Пневмо 23», методом иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе. Планшеты, разработанные для ИФА, производства ВНИИ «Медполимер» (Москва), сорбировали вакциной «Пневмо 23» (Авентис Пастер, Франция). Исследования выполнялись на базе НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН. В течение 3 лет (1 год до вакцинации и 2 года после нее) в группах наблюдения и сравнения проводили сопоставление заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) на основании

Таблица 1

Средний геометрический титр антител IgG-АТ (УЕ/мл) у ВИЧ-позитивных пациентов после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной

Сроки после иммунизации, мес	СГТА ($M \pm m$)
12	148,1 ± 39,2
18	80,9 ± 24,9
24	42,1 ± 21,2

анализа клинических и лабораторных данных при экспертной оценке историй болезни и амбулаторных карт. Осуществлялась этиологическая расшифровка пневмоний и бронхитов с помощью бактериологического исследования мокроты. Для оценки риска прогрессирования ВИЧ-инфекции и активизации инфекционного процесса на фоне иммунизации определяли количество CD4⁺-Т-лимфоцитов крови стандартным методом с использованием проточного цитометра и гематологических анализов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета «Microsoft Excel 2000», а также методов параметрической статистики. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента и χ^2 при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование сывороток крови привитых ВИЧ-позитивных пациентов позволило определить нарастание концентрации специфических IgG-антител к СП *S. pneumoniae* в течение 6 месяцев после осуществления специфической профилактики. Как указывалось в опубликованной ранее работе [12], средний геометрический титр антител (СГТА) до прививки составлял 57,5 УЕ/мл, после нее – 124,6 УЕ/мл, а через 6 месяцев – 167,6 УЕ/мл. У отдельных пациентов к концу этого периода концентрация IgG-антител значительно повышалась и достигала 107,8–234,3 УЕ/мл. Следует отметить, что согласно исследованиям, проводимым в иммунодефицитных группах населения у длительно и часто болеющих детей, а также у взрослых лиц с хроническими обструктивными заболеваниями легких достоверное и значительное повышение концентрации антител после иммунизации часто наблюдается также к 6-му месяцу после осуществления специфической профилактики [13].

Анализ содержания IgG-антител к СП *S. pneumoniae* в группе вакцинированных ВИЧ-позитивных пациентов спустя 12 мес выявил отсутствие их прироста, однако показатели СГТА сохранялись на высоком уровне, продолжая превосходить результаты, полученные при тестировании сывороток до иммунизации в 2,5 раза, что указывает на значительную напряженность специфического иммунного ответа в течение первого поствакцинального года (табл. 1). Примечательно, что в отличие от иммунокомпromетированных лиц, длительно и часто болеющих детей, у больных ВИЧ-инфекцией при вакцинации Пневмо 23 напряженность иммунитета не снижается к 12-му месяцу и они не нуждаются в проведении иммунокоррекции вакцинального процесса [13, 14].

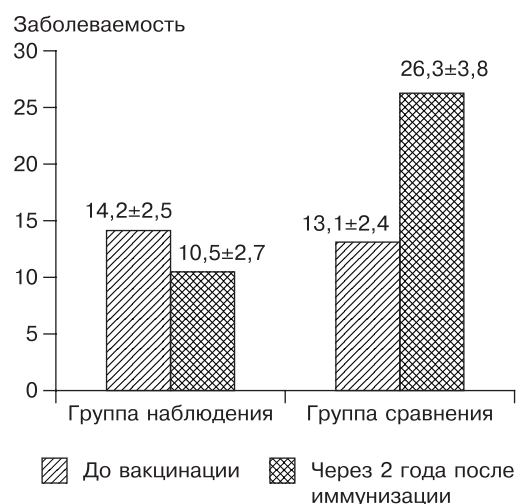
Оценивая иммуногенность вакцины у ВИЧ-позитивных пациентов в течение второго года после проведения специфической профилактики, нами были получены следующие результаты. Снижение содержания IgG-антител к СП *S. pneumoniae* наступило спустя 18 месяцев, и хотя СГТА в сравнении с предыдущими показателями уменьшился (см. табл.

1), уровень защитных антител продолжал превышать первичные цифры в 1,4 раза, что продемонстрировало наличие сформировавшегося и сохраняющегося достаточного поствакцинального иммунитета. Лишь к 24-му месяцу было зарегистрировано уменьшение концентрации IgG-антител до первичных показателей.

Таким образом, выявленное в динамике поствакцинального периода значительное повышение уровня капсуд – специфических IgG-антител к СП *S. pneumoniae*, способствующих опсонизации и фагоцитозу бактерий, указывает на сохранность специфического иммунитета у привитых ВИЧ-позитивных пациентов не менее чем в течение 24 мес после вакцинации.

Как отмечалось в ранее опубликованной нами работе [15], в течение первого года на фоне проведенной иммунизации в группе наблюдения у ВИЧ-инфицированных лиц регистрируется снижение заболеваемости респираторными инфекциями в 1,8 раза, а в группе сравнения – увеличение этого показателя в 3,2 раза (коэффициент защищенности – 100%).

В течение 2-го года у ВИЧ-инфицированных лиц, получивших специфическую пневмококковую профилактику, заболеваемость респираторными инфекциями оставалась сниженной в отличие от показателя



Профилактическая эффективность пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов (показатель заболеваемости на 1000).

Таблица 2

Количество CD4⁺-Т-лимфоцитов крови у ВИЧ-инфицированных в группах наблюдения и сравнения после иммунизации пневмококковой вакциной

Сроки после иммунизации, мес	Группа наблюдения (M ± m)	Группа сравнения (M ± m)
12	791,4 ± 29,5	785,1 ± 29,6
18	723,1 ± 22,8	770 ± 24,9
24	725,8 ± 26,4	735 ± 27,1

телей, имевших место до вакцинации (рисунок), в группе сравнения, напротив, отмечался рост заболеваемости ОРЗ ($p < 0,05$). Лишь у 2% больных с ВИЧ-инфекцией из группы привитых были диагностированы острый бронхит и обострение хронического бронхита пневмококковой этиологии средней тяжести как осложнения ОРЗ. К 18-му месяцу после вакцинации IgG-антитела у данных пациентов были снижены и составляли 73 и 65 УЕ/мл.

Обострения хронического бронхита, вызванные *S. pneumoniae*, наблюдались в 6% случаев, а пневмонии – в 9%, что было подтверждено бактериологическими и инструментальными методами обследования. С учетом лабораторной верификации диагноза коэффициент защищенности составил 98%.

Индекс профилактической эффективности к 24-му месяцу после иммунизации у ВИЧ-позитивных пациентов оставался высоким и составлял 2,5, а относительный риск заболевания 0,21 против 0,37 в контрольной группе.

Анализ вышеизложенных данных позволил установить у ВИЧ-инфицированных лиц высокую напряженность поствакцинального иммунитета в 2-летнем периоде после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной. В течение 1-го года после вакцинации этих пациентов заболеваний, обусловленных *S. pneumoniae*, зарегистрировано не было. На 2-й год отмечалось некоторое снижение показателей профилактической эффективности, однако полученные результаты в сравнении с довакцинальными показателями свидетельствовали в пользу проведения специфической профилактики. В целом у ВИЧ-позитивных пациентов после вакцинопрофилактики заболеваемость снизилась в 1,3 раза, а в группе лиц, не получивших прививки, увеличилась в 2 раза. Индекс эпидемиологической эффективности сохранялся высоким – 2,5.

При изучении динамики показателей CD4⁺-Т-лимфоцитов крови у пациентов в группах наблюдения и сравнения статистически достоверных изменений зарегистрировано не было (табл. 2).

Итак, результаты исследования указывают на сохранность и напряженность сформированного пневмококкового иммунитета в течение 24 мес при первичной однократной иммунизации взрослых ВИЧ-позитивных пациентов полисахаридной вакциной. Спустя 18 мес после проведения специфической профилактики наблюдается снижение СГТА, а к 24-му месяцу регистрируются довакцинальные показате-

тели IgG-антител к СП *S. pneumoniae*. Выраженный профилактический эффект с высоким коэффициентом защищенности от введения пневмококковой вакцины у больных с ВИЧ-инфекцией наблюдается в первые полтора года, затем наступает его регрессия, что указывает на необходимость ревакцинации данной иммунодефицитной группы пациентов.

Заключение

Таким образом, иммунизация ВИЧ-инфицированных лиц полисахаридной пневмококковой вакциной приводит к формированию напряженного поствакцинального иммунитета с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом в течение 2 лет после вакцинации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: Смоленская медицинская академия; 2010.
2. Whitney C.J., Farley M.M., Halder J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (18): 1737–46.
3. Kyaw M.H., Rose C.T. Jr., Try A.M. et al. The influence of chronic illness on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (3): 377–86.
4. Rivera-Matos J.R., Rios-Olivares E. A multicenter hospital surveillance of invasive streptococcus pneumonia, Puerto Rico, 2001. *P.R. Hlth Sci. J.* 2005; 24 (3): 185–9.
5. Brichacek B., Swindells S., Janoff E.N. et al. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J. Infect. Dis.* 1996; 174: 1191–9.
6. Rubin L.G. Pneumococcal vaccine. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2000; 47 (2): 269–85.
7. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.; 2009.
8. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. 2004: 1456–67.
9. French N., Nakiyingi J., Carpenter L.M. et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Y1V-T Infected Ugandan adults: double-blind, randomized and placebo controlled trial. *Lancet.* 2000; 355: 2106–11.
10. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция вошла в число управляемых. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010; 3: 102–8.
11. Couch R.B. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect.* 1999; 28: 548–51.
12. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н. Оценка реактогенности и иммуногенности пневмококковой вакцины при иммунизации взрослых ВИЧ-позитивных пациентов. В кн.: Материалы IV ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2012.
13. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.; 2006.
14. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2007; 82 (12): 93–104.
15. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Шмагель Н.Г., Иванова Э.С., Варецкая Т.А., Старкова В.И., Хафизов К.М., Юрганова Г.А., Моисеева Г.В. Профилактическая эффективность вакцинации ВИЧ-позитивных пациентов от инфекции, обусловленной *Streptococcus pneumoniae*. В кн.: Материалы V ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2013.

REFERENCES

1. Kozlov R.S. Pnevmoкокки: uroki proshlogo- vzgljad v budushhee. Smolensk; Smolenskaja meditsinskaja akademija; 2010 (in Russian).

2. Whitney C.J., Farlej M.M., Halder J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (18): 1737–46.
3. Kyaw M.H., Rose C.T. Jr., Try A.M. et al. The influence of chronic illness on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (3): 377–86.
4. Rivera-Matos J.R., Rios-Olivares E. A multicenter hospital surveillance of invasive streptococcus pneumoniae, Puerto Rico, 2001. *P.R. Hlth Sci. J.* 2005; 24 (3): 185–9.
5. Brichacek B., Swindells S., Janoff E.N. et al. Increased plasma human immunodeficiency virus type I burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J. Infect. Dis.* 1996; 174: 1191–9.
6. Rubin L.G. Pneumococcal vaccine. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2000; 47 (2): 269–85.
7. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovo-voj infekcii i gripa pri autoimunnyh zabolevanijah. M.; 2009.
8. Chuchalin A.G. Belaja kniga. Pul'monologija. 2004; 1 (14): 1456–67.
9. French N., Nakiyingi J., Carpenter L.M. et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in YIV-T_Infected Ugandan adults: double-blind, randomized and placebo controlled trial. *Lancet.* 2000; 355: 2106–11.
10. Tatochenko V.K. Pnevmonokokkovaia infekcija voshla v chislo upravljaemyh. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 3: 102–8 (in Russian).
11. Couch R.B. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect.* 1999; 28: 548–51.
12. Nikolenko V.V., Fel'dbljum I.V., Vorob'eva N.N. V kn.: Materialy IV ezhegodnogo Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. M.; 2012 (in Russian).
13. Kostinov M.P. Immunokorrekcija vakcinal'nogo processa u lic s narushennym sostojaniem zdorov'ja. Moskva; 2006 (in Russian).
14. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2007; 82 (12): 93–104 (in Russian).
15. Nikolenko V.V., Fel'dbljum I.V., Shmagel' N.G., Ivanova Je.S., Vareckaja T.A., Starkova V.I., Hafizov K.M., Jurganova G.A., Moiseeva G.V. V kn.: Materialy V ezhegodnogo Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. M.; 2013 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Фельдблюм Ирина Викторовна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26; **Воробьева Наталья Николаевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26; **Зернина Марина Геннадьевна**, врач-инфекционист ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96; **Иванова Мария Викторовна**, врач-инфекционист ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96; **Семериков Вадислав Васильевич**, доктор мед. наук, зам. гл. врача ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96; **Голоднова Светлана Олеговна**, аспирант каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.371:579.862.1].036.8-053.2

Е.С. Зубова¹, В.В. Семериков², Л.В. Софронова¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ПЕРМСКОМ КРАЕ

¹ГБУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь; ²ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614099, Пермь

Проведена сравнительная оценка реактогенности и профилактической эффективности применения 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины Превенар среди привитых здоровых (n = 95), а также часто и длительно болеющих детей (n = 30). Вакцина при ее введении характеризовалась низкой реактогенностью и высокой профилактической эффективностью. Индекс профилактической эффективности среди привитых часто и длительно болеющих детей был в 6 раз выше, чем среди привитых здоровых детей, и составил 46,0 и 7,55 соответственно.

Ключевые слова: конъюгированная пневмококковая вакцина, пневмококковая инфекция, длительно и часто болеющие дети

E. S. Zubova¹, V.V. Semerikov², L.V. Sofronova¹

THE EXPERIENCE OF THE USE OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE IN YOUNG CHILDREN IN THE PERM KRAI

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

A comparative evaluation of the reactogenicity and preventive efficacy of the use of Prevnar Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine in healthy (N=95) and frequently ill children (N=30) has been performed. Under administration Vaccine was characterized by low reactogenicity and high prevention efficacy. Index of prophylactic efficacy among long-term and frequently ill children was 46.0 that's 6 times higher than among healthy vaccinated children – 7.55.

Key words: pneumococcal conjugate vaccine, pneumococcal infection, long-term and frequently ill children

Для корреспонденции: Зубова Елена Сергеевна, аспирант ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: zubovaes@mail.ru

Пневмококковая инфекция является значимой проблемой здравоохранения многих стран мира. Ежегодно от нее умирают 1,6 млн человек, половина из них дети младше 5 лет [1].

Streptococcus pneumoniae – грамположительный диплококк, окруженный полисахаридной капсулой, защищающей его от действия иммунной системы человека. Резервуаром пневмококков для человека является носоглотка. Из носоглотки пневмококк может распространяться локально, вызывая отит и синусит, или в легкие, вызывая бронхит и пневмонию. Также пневмококки могут вызывать инвазивные инфекции с высокой смертностью, в том числе пневмонию с бактериемией, менингит, фебрильную бактериемию [2].

Общие экономические потери от пневмококковой инфекции за 2 года на территории Российской Федерации составляют около 42 млрд рублей, в том числе 12 млрд рублей приходятся на прямые медицинские затраты при регистрации 9000 случаев бактериемии, 210 000 случаев пневмонии, 2,1 млн случаев отита, 900 случаев пневмококкового менингита, 2400 смертельных исходов [3].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, вакцинация является наиболее эффективным и экономически оправданным методом защиты населения от инфекции на фоне продолжающегося роста антибиотикоустойчивых штаммов пневмококков. Особую значимость профилактики пневмококковой инфекции приобретает среди группы часто и длительно болеющих детей (ЧДБ), на которых приходится 3/4 всех случаев острых ре-

спираторных инфекций у детей. Частые ОРВИ нередко могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития ребенка, формированию хронических воспалительных заболеваний носоглотки, бронхов, легких и возникновению вторичной иммуносупрессии [4].

Плановая вакцинация детей против пневмококковой инфекции включена в национальные календари профилактических прививок более чем в 40 странах мира. Конъюгированные пневмококковые вакцины применяются в США с 2000 г., в странах Европы с 2001 г. В России конъюгированная пневмококковая вакцина зарегистрирована в 2009 г. Формирование Т-зависимого иммунного ответа у детей моложе 2 лет обуславливает главное преимущество применения конъюгированных вакцин.

Вакцина Превенар-7 применяется для активной иммунизации детей с 2 мес до 5 лет против пневмококковой инфекции, которая вызвана 7 серотипами пневмококков: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F [5].

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительной оценки реактогенности и профилактической эффективности при иммунизации здоровых и ЧДБ-детей 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2013 г. в краевом центре Пермского края впервые проведена иммунизация 197 детей раннего возраста вакциной Превенар-7. В проспективном контролируемом рандомизированном исследо-

Таблица 1

Распределение детей по возрасту и полу

Группа	6–12 мес		12–24 мес		Более 24 мес		Мальчики		Девочки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Привитые здоровые дети	8	8	82	86	5	6	43	45	52	55
Привитые дети из группы ЧДБ	–	–	21	70	9	30	12	40	18	60
Непривитые здоровые дети	12	12	77	77	11	11	52	55	43	45
Непривитые дети из группы ЧДБ	4	16	17	68	4	16	12	48	13	52

Таблица 2

Состояние здоровья детей исследуемых групп

Заболевания	Привитые дети				Непривитые дети			
	здоровые		ЧДБ		здоровые		ЧДБ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемия	28	29	5	16	26	26	8	32
Гипотрофия	8	8	2	7	5	5	1	4
Хронические заболевания ЛОР-органов	7	7	7	23	6	6	5	20
Атопический дерматит	30	32	13	43	36	36	9	36
Аллергический ринит	2	2	3	10	1	1	2	8
Заболевания и морфофункциональные отклонения нервной системы	26	27	10	33	30	30	9	36
Хроническая патология мочевыделительной системы	23	24	7	23	21	21	10	40
Хронические вирусно-бактериальные инфекции (ВПГ, ЦМВИ, хламидии)	13	14	14	47	14	14	5	20

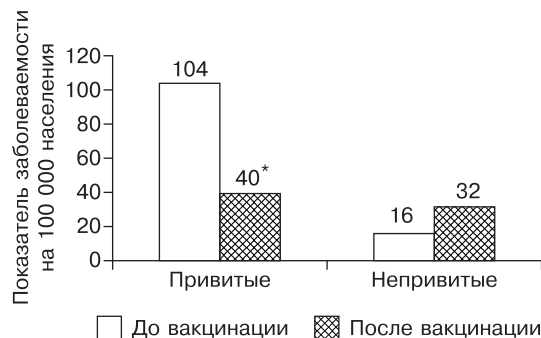


Рис. 1. Уровень заболеваемости пневмониями среди привитых и непривитых здоровых детей.

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с годом, предшествующим наблюдению.

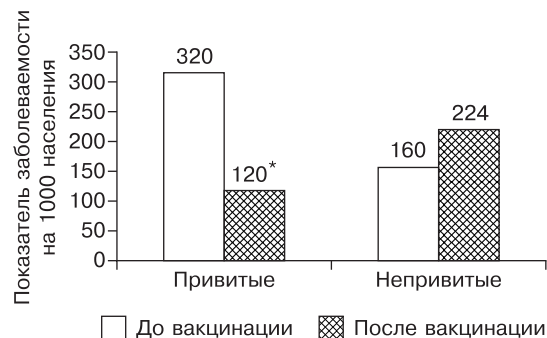


Рис. 2. Уровень заболеваемости отитами среди привитых и непривитых здоровых детей.

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с годом, предшествующим наблюдению.

вании приняли участие 250 детей, разделенных на 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли дети, привитые вакциной Превенар (95 здоровых детей и 30 детей из группы ЧДБ). В контрольную группу вошли дети, не привитые против пневмококковой инфекции (100 здоровых детей и 25 детей из группы ЧДБ). Критериями включения детей в группы наблюдения были: отсутствие противопоказаний к введению вакцины Превенар–7, предусмотренных инструкцией по применению, и наличие письменного информированного согласия родителей на прививку. Вакцина вводилась внутримышечно, согласно инструкции по применению препарата [5]. Группы наблюдения были равноценны, однородны по возрасту, полу и состоянию здоровья (табл. 1). Возраст детей основной группы составил от 8 до 43 мес (средний возраст $19 \pm 0,54$ мес), группы сравнения – от 5 до 37 мес (средний возраст $18 \pm 0,51$ мес). Дети основной и контрольной групп по наличию фоновых заболеваний, хронических аллергических и вирусно-бактериальных инфекций существенно не различались (табл. 2).

Реактогенность вакцины оценивали на основании результатов клинического наблюдения за привитыми детьми по специальной программе в течение 30 дней после иммунизации. Учитывались как общие, так и местные реакции. Степень выраженности общих реакций оценивали по уровню повышения температуры и выраженности интоксикации (кратковременное недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита). К слабой реакции относили субфебрильную температуру до $37,5^{\circ}\text{C}$, при отсутствии симптомов интоксикации, к средней – температуру от $37,6$ до $38,5^{\circ}\text{C}$ с умеренной интоксикацией; к сильной – выше $38,6^{\circ}\text{C}$ с выраженными симптомами интоксикации. Оценка выраженности местных реакций проводилась по величине инфильтрата и степени гиперемии. Слабой реакцией считали гиперемию диаметром до 5 см или инфильтрат на месте инъекции до 2,5 см в диаметре; средней – гиперемию диаметром более 5 см или инфильтрат диаметром от 2,6 до 5 см и сильной – гиперемию 8 см и более, инфильтрат более 5 см. Результаты наблюдения фиксировались в историях развития детей (ф. 112/у) и сертификатах профилактических прививок ф. 157/у-93.

Анализ и оценка профилактической эффективности вакцинации проводились путем сопоставления уровня заболеваемости в основной и контрольной группах острым средним отитом, бронхитом, внебольничными пневмониями, ОРВИ. Для оценки тяжести ОРВИ рассчитан коэффициент антибактериальной нагрузки (средняя кратность использования антибиотика одним ребенком в месяц) в обеих группах. Медицинское наблюдение за привитыми детьми осуществлялось врачами-иммунологами детских поликлиник Перми в течение года до вакцинации и через год после вакцинации.

Статистический анализ выполнен с применением пакета программ Excel 2003 и Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. Достоверными считались данные при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общее суммарное число поствакцинальных реакций в группе привитых здоровых детей составило $4,4 \pm 1,3\%$, в группе ЧДБ – $3,3 \pm 0,9\%$ ($p > 0,05$). Поствакцинальные реакции характеризовались повышением температуры до $37,4^{\circ}\text{C}$, возникали в первые 3 дня после первой иммунизации, продолжались 2–3 дня и проходили без назначения лекарственных препаратов. Местных реакций и поствакцинальных осложнений ни в одной из групп в условиях проспективного клинического наблюдения не зарегистрировано.

У привитых здоровых детей уровень заболеваемости пневмониями после иммунизации снизился в 2,6 раза: с 104,0 до 40,0 на 1000 привитых ($p = 0,032$), показатель заболеваемости острым средним отитом уменьшился в 2,7 раза – с 320,0 до 120,0 на 1000 ($p = 0,002$) (рис. 1, 2). Показатель заболеваемости бронхитами снизился в 1,6 раз – с 280,0 до 168,0 на 1000 привитых ($p > 0,05$).

У непривитых здоровых детей показатель заболеваемости пневмониями возрос в 2 раза: с 16,0 до 32,0 на 1000 непривитых ($p > 0,05$), показатель заболеваемости бронхитами увеличился на 40,0% – с 160,0 до 224,0 на 1000 ($p > 0,05$), уровень заболеваемости отитами аналогично возрос в 1,9 раза – с 88,0

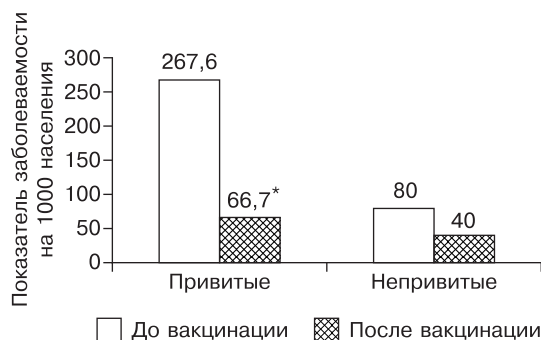


Рис. 3. Уровень заболеваемости пневмониями среди часто и длительно болеющих детей.

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с годом, предшествующим наблюдению.

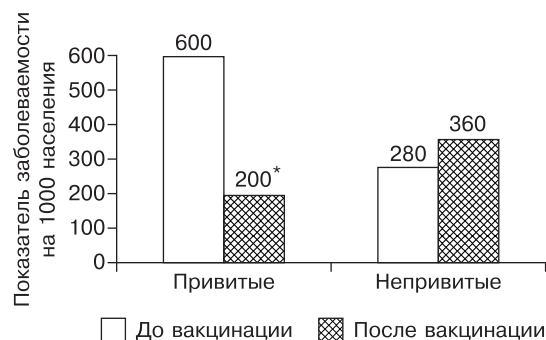


Рис. 4. Уровень заболеваемости отитами среди привитых и непривитых в группе часто и длительно болеющих детей.

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с годом, предшествующим наблюдению.

до 168,0 на 1000 ($p = 0,06$) по сравнению с показателями заболеваемости довакцинального периода.

Показатель заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями среди привитых здоровых детей снизился на 20,0% и составил 2712,0 на 1000 против 3368,0 до проведения вакцинации. Среди непривитых наблюдалось увеличение уровня заболеваемости ОРВИ на 30%, показатель составил 3152,0 против 2448,0 на 1000 группы непривитых детей ($p = 0,006$). Индекс профилактической эффективности составил 7,55.

Коэффициент антибактериальной нагрузки среди здоровых привитых детей в течение года после иммунизации снизился в 1,2 раза, составив 0,07 против 0,056 на 1 ребенка ($p > 0,05$), в то время как среди непривитых здоровых детей коэффициент увеличился на 75,0% – с 0,04 до 0,07 на 1 ребенка ($p = 0,005$).

Среди привитых ЧДБ-детей после иммунизации показатель заболеваемости пневмониями снизился в 4 раза: с 267,0 до 66,7 на 1000 ($p = 0,03$), показатель заболеваемости острым средним отитом снизился в 3 раза – с 600,0 до 200,0 на 1000 ($p = 0,03$) (рис. 3, 4). Показатель заболеваемости бронхитами снизился в 3 раза – с 333,3 до 100,0 на 1000 привитых ($p > 0,05$). Среди непривитых детей этой группы риска показатель заболеваемости пневмониями возрос в 2 раза: с 40,0 до 80,0 на 1000 непривитых ($p > 0,05$), показатель заболеваемости бронхитами увеличился на 30% – с 157,9 до 210,5 на 1000 ($p > 0,05$), уровень заболеваемости отитами аналогично возрос на 30% – с 280,0 до 360,0 на 1000 ($p > 0,05$).

Показатель заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями среди привитых этой группы детей снизился на 70% и составил 3733,0 против 6500,0 на 1000 до проведения вакцинации. Среди непривитых уровень заболеваемости ОРВИ не изменился, составив 4880,0 против 5600,0 на 1000 непривитой группы детей ($p > 0,05$). Индекс профилактической эффективности составил 46,0.

Индекс антибактериальной нагрузки среди привитых ЧДБ-детей исходно составил 0,11 на 1 ребенка, через год в условиях проспективного клинического наблюдения показатель снизился в 2,6 раза: с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка ($p = 0,006$). Среди непривитых детей этой группы анализируемый показатель не изменился и составил 0,09 и 0,12 соответственно ($p > 0,05$).

Среди непривитых здоровых детей этой группы анализируемый показатель не изменился и составил 0,09 и 0,12 соответственно ($p > 0,05$).

Выводы

1. Первый опыт использования конъюгированной пневмококковой вакцины Превенар-7 у детей раннего возраста выявил достаточно низкую ее реактогенность как среди привитых здоровых детей ($4,4 \pm 1,3\%$), так и среди ЧДБ-детей ($3,3 \pm 0,9\%$).

2. Применение конъюгированной пневмококковой вакцины у детей раннего возраста позволило установить ее высокую профилактическую эффективность у ЧДБ-детей – индекс эффективности был в 6 раз выше (46,0) по сравнению с аналогичным показателем среди привитых здоровых детей (7,55).

3. Применение конъюгированной пневмококковой вакцины среди ЧДБ-детей позволило снизить уровень антибактериальной нагрузки с 0,11 до 0,04 на 1 ребенка, среди привитых здоровых детей с 0,07 до 0,056 на 1 ребенка.

Полученные данные позволяют рекомендовать введение вакцинации ЧДБ-детям раннего возраста против пневмококковой инфекции в региональный календарь профилактических прививок.

ЛИТЕРАТУРА

- O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., Henkle E., Deloria-Knoll M. et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374: 893–902.
- Салкина О.А., Снегова Н.Ф., Ильина Н.И., Черноусов А.Д., Костинов М.П. Пневмококковая инфекция у детей раннего возраста из групп риска: возможности профилактики. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 1: 58–65.
- Баранов А.А. Развитие научных исследований и инфраструктуры в рамках задач платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 6–10.
- Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Weekly Epidemiol. Record*. 2007; 82 (12): 93–104.
- Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Германова О.Н. Специфическая и неспецифическая профилактика острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010; 17 (1): 64–76.
- Инструкция по применению препарата Превенар-7, утвержденная Главным государственным санитарным врачом Рос-

сийской Федерации от 17.11.2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 года.

REFERENCES

1. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., Henkle E., Deloria-Knoll M. et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374: 893–902.
2. Salkina O.A., Snegova N.F., Il'ina N.I., Chernousov A.D., Kostinov M.P. Pneumococcal infection in children of early age from risk groups: preventive-maintenance possibilities. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2012; 1: 58–65 (in Russian).
3. Baranov A.A. Development of scientific research and infrastructure as a part of the goals of the programme «Pediatrics». *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (4): 6–10 (in Russian).
4. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Weekly Epidemiol. Record*. 2007; 82 (12): 93–104.
5. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Germanova O.N. Specific and nonspecific prevention of acute respiratory infections in children. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2010; 17 (1): 64–76 (in Russian).
6. Instructions for use of the drug Prevenar-7, approved by the Chief Medical Officer of the Russian Federation dated 17.11.2008, the order N 01-11/175-08. Registration certificate number LSR-000556/09 from 29.01.2009 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Семериков Вадислав Васильевич, доктор мед. наук, зам. главного врача ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614099, Пермь, Пушкина, 96; **Софронова Людмила Васильевна**, проф. каф. педиатрии ФПС и ППК ГБОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера" Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.98:578.825.11]-053.2-078

И.И. Львова, А.В. Дерюшева, Н.С. Леготина, Е.В. Сидор

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6-ГО ТИПА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ, НАБЛЮДАЮЩИХСЯ В ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: iilvova@yandex.ru

Методом качественной полимеразной цепной реакции при сплошном скрининговом исследовании слюны и мочи у когорты из 100 иммунокомпрометированных детей в возрасте от 3 мес до 12 лет ДНК герпетических вирусов 4, 5, 6-го типов (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) была верифицирована в 76% случаев. Достоверно чаще выявлялась ДНК вируса герпеса 6-го типа (56%). На материале первичной медицинской документации, данных клинико-лабораторного обследования в условиях детской поликлиники проведен анализ клинико-эпидемиологических факторов риска внутриутробной инфекции, а также клинико-лабораторных маркеров вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Сделано предположение о преимущественной вертикальной трансмиссии ВГЧ-6 в антенатальном периоде. На основании 100% выявления ДНК оппортунистических герпес-вирусных инфекций в возрасте 1–3 лет обоснована тактика «антигенного щажения» детей раннего возраста с ВИН. Для оптимизации диагностических мероприятий в отношении иммунокомпрометированных детей в условиях детской поликлиники предлагается проведение комплексного скринингового ПЦР-обследования на герпес-вирусные инфекции, включая ВГЧ-6, а также иммунологический и бактериологический контроль.

Ключевые слова: герпес-вирус 6-го типа, дети, вторичная иммунная недостаточность

I. I. Lvova, A. V. Deryusheva, N. S. Legotina, E. V. Sidor

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF HHV-6 INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN FOLLOWED UP AT THE CHILDREN'S POLYCLINIC

Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990

In a cohort of 100 immunocompromised children aged 3 months to 12 years in continuous screening of saliva and urine with a qualitative polymerase chain reaction (PCR) assay DNA herpes virus 4, 5, 6, type (CMV, EBV, HHV-6) were verified in 76% of cases. DNA herpes virus type 6 was detected significantly more often (56%). On the material of the primary medical documentation and data of clinical and laboratory examination in conditions of a children's polyclinic there was performed the analysis of clinical and epidemiological risk factors for intrauterine infection (IUI), and clinical and laboratory markers of secondary immune deficiency (SID). It was made a suggestion about predominant vertical transmission of HHV-6 during the antenatal period. Based on 100 percent of detection of opportunistic herpes viral DNA in children aged 1-3 years the tactics of "antigenic sparing" in young children with SID was justified. To optimize the diagnostic measures in respect of immunocompromised children in conditions of a children's polyclinic the performance of a comprehensive screening PCR testing for HSV infections, including HHV-6, as well as immunological and bacteriological control is proposed.

Key words: herpes virus type 6, children, secondary immune deficiency

Для корреспонденции: Львова Ирина Иосифовна, доктор мед. наук, проф. каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: iilvova@yandex.ru

Актуальной проблемой современной педиатрии является инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV-6, ВГЧ-6). Это связано с широким спектром малоизученных заболеваний, значительной распространенностью с множеством путей передачи, частой манифестацией в грудном и раннем возрасте, тяжестью осложнений, отсутствием стандартов диагностики, терапии и профилактики.

ВГЧ-6 обнаружен Salahuddin и соавт. в 1986 г., но уже сегодня благодаря возможностям молекулярно-биологического метода исследования – полимеразной цепной реакции (ПЦР) – стала возможной его идентификация в широкой педиатрической практике.

ВГЧ-6 представляет собой ДНК-содержащий бета-герпес-вирус, имеющий биологическое и генетическое сродство к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7). Выделяют два подтипа: А и В. Вирус подтипа А вызывает особую иммуносупрессию. Антитела к вирусу обнаруживают у 60–80% детей 4–12 мес, у 90% – в возрасте 3 лет. Пути передачи: воздушно-капельный, контактно-бытовой, парентеральный, половой, вертикальный.

Большую часть заболеваний у детей вызывает ВГЧ-6В. Внутритрубная инфекция (ВУИ) встречается у 1,0–1,6% новорожденных при интегрировании ДНК в геном [1]. Около половины всех случаев первой в жизни новорожденных лихорадки связаны с первичным инфицированием HHV-6 [2]. Риск реактивации ВГЧИ-6 возникает при сочетании с другими герпес-вирусными инфекциями, особенно с ЦМВИ. С первичной инфекцией ассоциированы внезапная экзантема («шестая болезнь»), инфекционный мононуклеоз, синдром хронической усталости (миалгический энцефаломиелит), гистиоцитарный некротический лимфаденит (Kikuchi's lymphadenitis), острый серозный менингит, менингоэнцефалит, гепатит. Вторичная оппортунистическая инфекция приводит к лимфопролиферативным заболеваниям, злокачественным лимфомам, хронической патологии ЦНС [3, 4].

Сведения о клинико-лабораторных особенностях ВГЧИ-6 у иммунокомпрометированных детей в амбулаторной педиатрической практике немногочисленны. По определению М.Н. Ярцева, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко [8], иммунокомпрометированными являются дети с повышенной частотой ОРЗ, повторными ЛОР-инфекциями, рецидивирующей пиодермией при отсутствии первичного иммунодефицитного состояния, но при преходящей функциональной нестабильности иммунитета, повышающей восприимчивость к инфекции [8]. Это полностью совпадает с представлениями о клинических маркерах синдрома нарушения противоинфекционной защиты при вторичной иммунной недостаточности у детей, ведущими из которых являются рецидивирующие герпес-вирусные инфекции [6].

Цель исследования: определить клинико-лабораторные особенности ВГЧИ-6 для оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в отношении иммунокомпрометированных детей в условиях детской поликлиники.

Материалы и методы

Исследование выполнено в 2012 г. на базе кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «ПГМА им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Объектом исследования служила когорта 100 иммунокомпрометированных детей в возрасте от 3 мес до 12 лет, у которых методом сплошного скринингового исследования слюны и мочи осуществлялась идентификация ДНК герпетических вирусов 4, 5, 6-го типов (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6) с помощью качественной ПЦР. Предварительно в условиях детской поликлиники было проведено исследование наличия и напряженности иммунитета к этим персистирующим внутриклеточным патогенам с помощью иммуноферментного анализа. Всем детям проводилось педиатрическое обследование в динамике. Лабораторное исследование включало анализ показателей периферической крови и гуморального иммунитета (иммуноглобулинов классов А, М, G общих), биохимических печеночных тестов и бактериологических посевов мазков из ротоглотки в КДЛ «Диапазон». Возрастной состав исследуемой когорты был следующим: 3–12 мес – 17%; 1–3 года – 24%; 3–7 лет – 38%; 7–12 лет – 21%. Мальчиков было 55%; девочек – 45%.

На материале первичной медицинской документации и данных клинико-лабораторного обследования проведен анализ клинико-эпидемиологических факторов риска ВУИ, а также клинико-лабораторных маркеров вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ SPSS for Windows v. 13,0. Для расчета относительных величин при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена, для множественных сравнений – критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Вывод считался статистически достоверным при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов сплошного скринингового исследования слюны и мочи иммунокомпрометированных детей методом ПЦР показал, что выявление ДНК оппортунистических герпес-вирусных инфекций 4, 5 и 6-го типов имело место у 76% пациентов. Достоверно чаще диагностировалась инфекция, вызванная ВГЧ-6 (56,0%), против ЦМВИ и ВЭБИ – 31 и 28% соответственно ($p = 0,05$).

Среди выявленных герпес-вирусных патогенов моноинфекция имела место в 42% случаев: ВГЧ-6 – 26%, ЦМВ – 6%, ВЭБ – 10%. Доля смешанных инфекций составила 34% ($p = 0,3$): ВГЧ-6 с ЦМВ – 15%, с ВЭБ – 5%, с ЦМВИ и ВЭБИ – 10%. Это является обоснованием необходимости комплексного скринингового обследования иммунокомпрометированных детей в амбулаторных условиях методом ПЦР не менее чем на 3 типа оппортунистических инфекций герпес-вирусного происхождения, включая ВГЧ-6. Что касается 24% случаев отрицательных результатов у больных при наличии высокоavidных IgG в значимом титре, то следует учесть, что если ПЦР-диагностика весьма эффективна при острых формах или реактивации инфекций, то известно, что она недостаточно

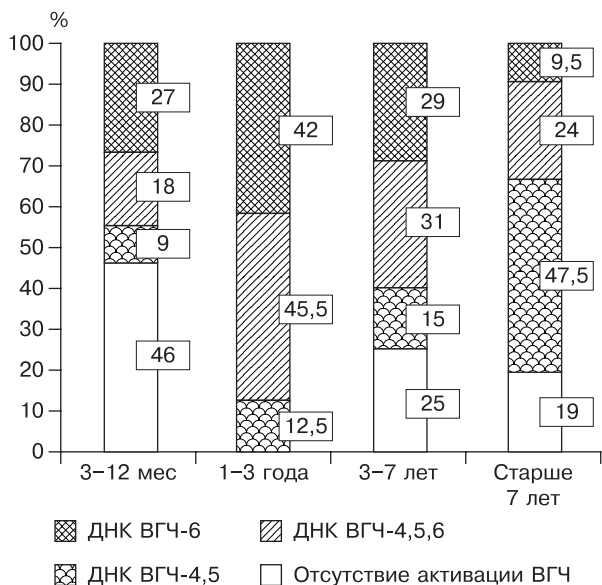


Рис. 1. Возрастное распределение герпесвирусных инфекций 4, 5, 6-го типов у иммунокомпрометированных детей.

чувствительна при хронических состояниях в фазе ремиссии, когда вирус остается активным только в тканях, особенно в ЦНС и сердце. Также следует учитывать высокий риск ложноотрицательных результатов при низкой вирусной нагрузке [5].

Средний возраст пациентов с моноинфекцией ВГЧ-6 был $2,8 \pm 0,5$ года (1), со смешанными герпес-вирусными инфекциями – $4,0 \pm 0,6$ года (2) ($p_{1,2} = 0,13$). Соотношение девочек и мальчиков 16:10 (62 и 38%) и 14:16 (46 и 54%) соответственно ($p = 0,35$). Таким образом, группы сопоставимы по возрасту и полу. Среди детей с отсутствием активации герпес-вирусных инфекций со средним возрастом $1,75 \pm 0,6$ года (3) ($p_{2,3} = 0,01$) к первому году жизни относились 64% всей возрастной группы, включая всех детей от 3 до 6 мес.

Анализ выявления внеклеточной ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 в различные возрастные периоды показал, что самыми подверженными инфекции, вызванной ВГЧ-6, были иммунокомпрометированные дети в возрасте 1–3 лет. При 100% верификации герпес-вирусных инфек-

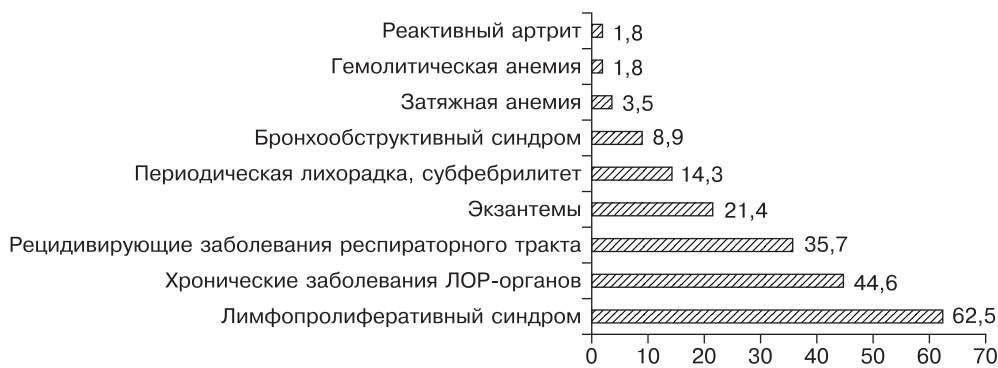


Рис. 2. Основные диагнозы у иммунокомпрометированных детей с верифицированной ВГЧ-6.

ций трех типов распространенность ВГЧ-6 составила 87,5% (при наличии роста IgG в 2–4 раза). Такая активность условно патогенных персистирующих вирусов в раннем возрасте, скорее всего, связана с увеличением антигенной нагрузки на фоне ВИН из-за расширения социальных контактов, в том числе при посещении детских учреждений. В возрасте до 1 года доля верификации ДНК ВГЧ 4, 5, 6-го типов составила 54% (ВГЧ-6 45%); в 3–7 лет – 75% (ВГЧ-6 60%); в 7–12 лет – 81% (ВГЧ-6 33,5%) (рис. 1).

Клинико-эпидемиологический анализ антенатального периода детей с ВГЧИ-6 показал, что во всех случаях были зарегистрированы факторы высокого риска ВУИ в различных сочетаниях: рецидивирующая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (63%); фетоплацентарная недостаточность (63%); угроза прерывания беременности (56%); обострение хронических экстрагенитальных и урогенитальных инфекций (53%); повторные ОРВИ (45%) и, по результатам скрининга на TORCH-комплекс, такие значимые серологические маркеры, как серонегативность к ВПГ и ЦМВ (38%), высокий антителогенез IgG (62%) с низким индексом авидности (32%). Это дает основания для предположения о преимущественной вертикальной трансмиссии ВГЧ-6.

Клинико-эпидемиологический анализ неонатального периода исследуемой когорты 56 детей с верифицированной ВГЧИ-6 показал, что в отделение недоношенных были направлены 17,8% (10/56), а 23,2% (13/56) были госпитализированы в отделение патологии новорожденных и в отделение реанимации и интенсивной терапии. Таким образом, показатель госпитализации новорожденных составил 41% (23/56). Затяжная непрямая гипербилирубинемия с симптомами, соответствующими определению стандартного случая ВУИ-ассоциированного гепатита [7], имела место у 10 госпитализированных новорожденных. Диагноз ВУИ или угрозы ВУИ был поставлен в периоде новорожденности 18 из 56 детей с ВГЧИ-6 (32%).

Среди диагнозов у детей с ВГЧИ-6, определивших их иммунокомпрометированность, на 1-м ранговом месте был лимфопролиферативный синдром с полиаденопатией (35/56, 62,5%) и гепатоспленомегалией (6/56, 10,7%); на 2-м месте – хронические заболевания ЛОР-органов (25/56, 44,6%) и рецидивирующие заболевания респираторного тракта (20/56, 35,7%); на 3-м ранговом месте – различные экзантемы при отсутствии генетической предрасположенности, не поддающиеся традиционной антиаллергической терапии (12/56, 21,4%); периодическая лихорадка и затяжная субфебрильная температура (8/56, 14,3%); рецидивирующий бронхообструктивный синдром (5/56, 8,9%); затяжная анемия с отсутствием эффекта от терапии (2/56, 3,5%) и в

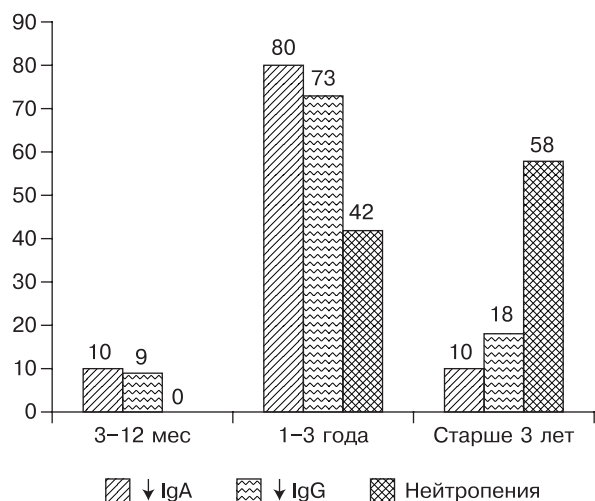


Рис. 3. Лабораторные маркеры ВИН у иммунокомпromетированных детей с ВГЧИ-6 в зависимости от возраста.

единичных случаях гемолитическая анемия и реактивный артрит (рис. 2).

Лабораторными маркерами ВИН у детей исследуемой когорты с ВГЧИ-6 были нейтропения (34/56, 60%), снижение IgA (33/56, 59%), снижение IgG (27/56, 48%) и сочетание нейтропении с иммуноглобулинемией (15/56, 26,8%). У иммунокомпromетированных детей первого года жизни с отсутствием активных герпес-вирусных инфекций нейтропения и гипоиммуноглобулинемия А и G встречалась достоверно реже (29,2 25, 8,3% соответственно) и без сочетаний ($p = 0,004$, $p = 0,018$, $p = 0,003$). У детей со смешанными герпес-вирусными инфекциями 4, 5, 6-го типов нейтропения имела место в 80% случаев против 38,5% при моно ВГЧИ-6 (38,5%) ($p = 0,02$).

Угнетение гуморального звена иммунитета у детей с верифицированной ВГЧИ-6 в возрасте 1–3 лет было представлено снижением IgA у 80% обследованных, IgG – у 73% против 10% и 18% соответственно у пациентов более старшего возраста (рис. 3).

Повышение общего IgE наблюдалось у 15 (26,8%) детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, у 7 из которых обострение процесса было подтверждено повышением эозинофильного катионного протеина.

При бактериологическом обследовании мазков с миндалин наиболее часто высевался *Enterococcus faecalis* (68%), на 2-м месте – *Staphylococcus aureus* (51,6%), на 3-м месте – *Candida albicans* (22,5%) в высоком титре и *Streptococcus hemolyticus* (6%). Это характеризует глубокий дисбиотический процесс в ротовой полости из-за нарушения местного иммунитета при активации условно-патогенных персистирующих герпес-вирусов 4, 5 и 6-го типов на фоне вторичной иммунной недостаточности.

Выводы

1. ДНК герпес-вирусных инфекций 4, 5, 6-го типов при ПЦР-диагностике выявляется у 76% иммунокомпromетированных детей различного возраста, наблю-

дающихся в амбулаторных условиях. Достоверно чаще верифицируется инфекция, вызванная ВГЧИ-6 (56%).

2. Самыми подверженными герпес-вирусным инфекциям, в том числе и ВГЧИ-6, являются пациенты в возрасте 1–3 лет. Это служит обоснованием для тактики «антигенного щажения» с отказом от коллективного воспитания детей раннего возраста с нарушением иммунной защиты и проведения активной профилактики инфекционных заболеваний.

3. Клинические проявления ВГЧИ-6 у иммунокомпromетированных детей, наблюдающихся в условиях детской поликлиники, представлены лимфопролиферативным синдромом; хронической ЛОР-патологией; рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта; периодической лихорадкой; затяжной субфебрильной температурой; различными экзантемами при отсутствии генетической предрасположенности, а также гемолитической анемией и реактивным артритом.

4. Лабораторными маркерами вторичной иммунной недостаточности у амбулаторных пациентов с ВГЧИ-6 являются нейтропения, гипоиммуноглобулинемия А, G и выраженный дисбиоз ротоглотки.

5. Для оптимизации диагностических мероприятий в отношении иммунокомпromетированных детей в условиях детской поликлиники необходимо проведение комплексного скринингового ПЦР-обследования на герпес-вирусные инфекции, включая ВГЧИ-6, а также иммунологического и бактериологического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Шостакович-Корецкая Л.П. HHV-6 инфекция у детей. Днепропетровская государственная медицинская академия. Инфекции у детей. 2007; 3: 89.
2. Caserta M.T., McDermott M.P., Dewhurst S., Schnabel K., Carnahan J.A., Gilbert L. et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persists and reactivation in healthy children. J. Pediatr. 2004; 145 (4): 478–84.
3. Симованьян Э.Н., ред. Инфекционные болезни у детей: Учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс; 2011.
4. Казанцева Е.С., Заводова Н.Б., Пилипенко О.В., Наумова И.В., Любавина А.Е. Морфологические и молекулярно-биологические сопоставления при диагностике инфекций, вызванных HHV-6. В кн.: Труды V Съезда Российского общества детских патологов. СПб.; 2012: 134–9.
5. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. 2011; 5: 33–40.
6. Львова И.И. Повышение эффективности активной иммунизации против дифтерии и кори у детей с синдромом нарушения противинфекционной защиты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 2004.
7. Новиков М.Ю. Последствия тяжелых форм внутриутробной инфекции у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2011.
8. Ярцева М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети. Consilium Medicum. 2006; 8 (1).

REFERENCES

1. Abatur A.E., Shostakovich-Koretskaya L.P. HHV-6 infection in children. Dnipropetrovsk State Medical Academy. Infections in children. 2007; 3: 89 (in Russian).

2. Caserta M.T., McDermott M.P., Dewhurst S., Schnabel K., Carnahan J.A., Gilbert L. et al. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persists and reactivation in healthy children. *J. Pediatr.* 2004; 145 (4): 478–84.
3. Simovanyan E.N. i dr. Infectious diseases in children: a study guide. Rostov on Don; 2011 (in Russian).
4. Kazantseva E.S., Zavodova N.B., Pylypenko O.V., Naumova I.V., Lyubavina A.E. Morphological and molecular biological comparison with diagnosis of infections caused by HHV-6. Proceedings of the V Congress of the Russian Society of Pathologists children. SPb.; 2012; 134–9 (in Russian).
5. Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Diagnosis and treatment of infection caused by the human herpes virus type 6. *Clinical immunology, allergology, infektology.* 2011; 5: 33–40 (in Russian).
6. Lvova I.I. Improving the efficiency of active immunization against diphtheria and measles in children with syndrome of disturbance counter-infectious protection. *Dr. med. Sci. Diss. Perm;* 2004 (in Russian).
7. Novikov M.Yu. The consequences of severe fetal infection in early ages children. *Cand. med. sci. Diss. Perm;* 2011 (in Russian).

8. Yartseva M.N., Yakovleva K.P., Plahtienko M.V. Immune deficiency and often ill children. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (1).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Дерюшева Анна Владимировна, канд. мед. наук, ассистент каф. детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: derucheva@mail.ru; **Леготина Наталья Сергеевна**, врач-интерн ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: kulikalova@mail.ru; **Сидор Елена Владимировна**, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: sidorelena88@mail.ru.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 613.5:582.23

И.П. Чарушина¹, И.В. Фельдблюм¹, В.В. Семериков³, Г.А. Александрова², С.Ю. Баландина², О.А. Четина², Н.А. Метелкина³

СОСТОЯНИЕ КОНТАМИНАЦИИ МИКРОМИЦЕТАМИ ОБЪЕКТОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь; ²ФБГОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет «Естественно-научный институт», 614990, Пермь; ³ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь

В статье представлена характеристика результатов лабораторных исследований объектов внешней среды в медицинской организации инфекционного профиля Перми на микромицеты. Исследовано 76 проб. Выявлен высокий уровень контаминации микромицетами помещений стационара, доля положительных проб составила 97,36%. В этиологической структуре микромицетов преобладали плесневые грибы. Наиболее неблагоприятными помещениями в стационаре по обсемененности грибами были палаты с круглосуточным пребыванием больных и процедурный кабинет.

Ключевые слова: контаминация, микромицеты, объекты внешней среды, плесневые грибы

I.P.Charushina¹, I.V.Feldblyum¹, V.V.Semerikov³, G.A.Aleksandrova², S.Yu.Balandina², O.A.Chetina², N.A.Metelkina³

STATE OF THE MICROMYCETES CONTAMINATION OF ENVIRONMENTAL OBJECTS OF AN INFECTIOUS HOSPITAL

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²The Institute of Natural Science of Perm State National Research University, 7, Genkel Str., Perm, Russian Federation, 614000; ³Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

The article presents the characteristic of laboratory test results on micromycetes of objects of the environment in the medical infectious institution. 76 samples were investigated. The high micromycetes contamination level of the hospital premises was found, positive samples accounted for 97,36%. In the etiological structure of micromycetes mold fungi prevailed. The most unfavourable premises of the hospital on micromycetes dissemination were twenty-four hour stay wards and the procedure unit.

Key words: contamination, micromycetes, objects of environment, mold mushrooms

Для корреспонденции: Чарушина Ирина Петровна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru

Микроклимат медицинских организаций играет большую роль для людей, пребывающих в них длительное время (пациенты, медицинский персонал). Немаловажное значение имеет и микробный пейзаж объектов внешней среды стационаров, где по результатам ряда исследований выявлено преобладание

Таблица 1

Уровень контаминации микромицетами больничной среды инфекционного стационара (в %)

Исследуемый объект	Проба				Микромицеты					
	всего проб		"+" пробы		плесневые		дрожжевые		mixt	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Воздух	24	31,57 ± 9,48	24	32,44 ± 9,55	24	100	3	12,5 ± 19,04	3	12,5 ± 19,04
Смывы	52	68,43 ± 6,44	50	67,56 ± 6,62	47	90,38 ± 4,30	31	59,61 ± 8,81	27	51,92 ± 9,61
Всего	76	100	74	97,36 ± 1,86	71	93,42 ± 2,94	34	45,94 ± 8,54	30	40,54 ± 8,96

грибковой флоры над бактериальной [1, 2]. Так, по данным отечественных авторов наиболее частыми контаминантами объектов внешней среды внутри стационаров являются плесневые грибы, что приводит к резкому повышению концентрации грибных частиц в воздухе и может оказывать вредное влияние на здоровье [3, 4]. Спектр заболеваний, вызываемых микромицетами, достаточно широк и варьирует от аллергических реакций и микогенной сенсибилизации до инвазивных микозов [5]. Наибольшую опасность эти заболевания представляют для иммунокомпрометированных пациентов, находящихся на длительном лечении в ожоговых, гематологических, реанимационных и онкологических отделениях [6]. Вместе с тем инфицированность микромицетами объектов внешней среды и пациентов в медицинских организациях инфекционного профиля остается малоизученной.

В свете вышеуказанного целью настоящего исследования явилось изучение уровня контаминации объектов больничной среды медицинской организации инфекционного профиля Перми.

Материалы и методы

Оценка состояния контаминации микромицетами объектов больничной среды проводилась в медицинской организации инфекционного профиля Перми в 2012 г. Объектами исследования явились лечебно-диагностическое оборудование, воздух в помещениях, изделия общего и специального медицинского назначения; руки, одежда и перчатки персонала, а также санитарно-техническое оборудование. Бактериологические исследования проведены лабора-

торией Естественно-научного института Пермского государственного национального исследовательского университета. Исследование обсемененности воздушной среды осуществлялось по общепринятым методикам в соответствии с приложением № 2 к приказу № 720 от 31.07.1978 г., МУК № 3182-84 и МУК № 4.2.734-99. Отбор проб воздуха проводился аспирационным методом с помощью устройства автоматического отбора проб биологических аэрозолей воздуха ПУ-1Б в различных помещениях (палаты, процедурные и сестринские кабинеты, столовая, приемный покой и др.) на поверхность среды Сабуро. Подсчет выросших колоний по типичным морфологическим признакам проводился через 72 ч. Общее количество проб, отобранных для исследования, составило 76, в том числе 24 пробы воздуха и 52 смыва с объектов больничной среды.

Результаты и обсуждение

Оценка результатов лабораторного исследования объектов больничной среды медицинской организации инфекционного профиля на грибки показала, что доля положительных проб составила 97,36% (табл. 1).

При этом доля положительных проб воздуха составила 32,44 ± 9,55%, смывов – 67,56 ± 6,62%. Оценка родовой структуры микромицетов показала, что в 93,4% смывов с объектов внешней среды выделены плесневые грибы, дрожжевые – в 45,3%, их сочетание – в 40,5%. Плесневые грибки обнаруживались во всех пробах воздуха (100%), а дрожжевые – выявлены лишь в 3 случаях (12,5%), при этом все они были в сочетании с плесневыми.

Статистически достоверное преобладание доли плесневых микромицетов (90,38 ± 4,30%) по сравнению с дрожжевыми (59,61 ± 8,81%) выявлено и при исследовании объектов больничной среды ($t = 3,13; p < 0,05$). Доля проб, в которых выявлено сочетание плесневых и дрожжевых грибков, составила 51,92 ± 9,61%.

Оценка уровня обсемененности грибами различных помещений инфекционного стационара показала, что максимальное количество положительных проб выявлено в палатах – 78 (57,80 ± 5,59%), что значительно превышало уровень контаминации в процедурном

Уровень контаминации грибами различных помещений инфекционного стационара (%)

Наименования подразделений	Положительные пробы					
	из воздуха		из смывов		всего	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Приемный покой	5	41,66 ± 22,04	7	58,34 ± 18,63	12	8,88 ± 8,21
Процедурный кабинет	6	33,33 ± 19,24	12	66,67 ± 13,60	18	13,33 ± 8,01
Сестринский кабинет	3	23,08 ± 24,32	10	76,92 ± 13,32	13	9,62 ± 8,17
Палаты	13	16,66 ± 10,33	65	83,34 ± 4,62	78	57,80 ± 5,59
Столовая	3	21,42 ± 23,68	11	78,58 ± 12,36	14	10,37 ± 8,14

Уровень контаминации различными микроорганизмами больницы среды в помещениях стационара (в %)

Наименование подразделения	Дрожжевые				Плесневые				Mіxt				Всего						
	воздух		смывы		воздух		смывы		воздух		смывы		всего		Всего				
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m					
Приемный покой	1	20,0 ± 17,88	2	28,57 ± 17,07	3	25,0 ± 12,5	3	60,0 ± 21,90	3	42,85 ± 18,70	6	50,0 ± 14,43	1	20,0 ± 17,88	2	28,57 ± 17,07	3	25,0 ± 12,5	12 (5:7)
Процедурный кабинет	0	0	3	25,0 ± 12,5	3	37,5 ± 11,41	6	100	6	50,0 ± 20,41	12	66,66 ± 11,11	0	0	3	25,0 ± 2,5	3	16,66 ± 8,78	18 (6:12)
Сестринский кабинет	0	0	4	40,0 ± 15,49	4	30,76 ± 12,79	3	100	3	30,0 ± 14,49	6	46,15	0	0	3	30,0 ± 14,49	3	23,07 ± 11,68	13 (3:10)
Палаты	2	15,38	18	27,69 ± 5,55	20	25,64 ± 4,94	9	69,23 ± 5,72	31	47,69 ± 6,19	40	51,28 ± 5,65	2	15,38 ± 4,47	16	24,61 ± 5,34	18	23,07 ± 4,77	78 (13:65)
Столовая	0	0	4	36,36 ± 14,50	4	28,57 ± 12,07	3	100	4	36,36 ± 14,50	7	50,0 ± 13,36	0	0	3	27,27 ± 13,42	3	21,42 ± 13,42	14 (3:11)
Итого	3	10,0 ± 5,47	31	23,52 ± 8,32	34	25,18 ± 3,73	24	80,0 ± 7,30	47	44,76 ± 4,85	71	52,55 ± 4,29	3	10,0 ± 5,47	27	25,71 ± 4,26	30	22,22 ± 3,57	135 (30:105)

кабинете ($13,33 \pm 8,01\%$), столовой ($10,37 \pm 8,14\%$), сестринском кабинете ($9,62 \pm 8,17\%$) и приемном покое ($8,88 \pm 8,21\%$). Коэффициент вероятности колебался от 4,5 до 4,9; $p < 0,05$ (табл. 2).

Сравнительная оценка уровня контаминации грибами различных предметов в помещениях инфекционного стационара (подоконников, кафельной плитки, дверных ручек, вентиляционных решеток, тумбочек пациентов) обнаружила, что во всех пробах присутствовали как плесневые, так и дрожжевые микроорганизмы.

Во всех помещениях стационара, как показал анализ этиологической структуры микроорганизмов, преобладали плесневые грибы (табл. 3). Доля их колебалась от $46,15 \pm 13,82\%$ в сестринском кабинете, до $66,66 \pm 11,11\%$ в процедурном. При этом преимущественно они обнаруживались в пробах воздуха (от $60,0 \pm 21,90\%$ до 100%). В смывах же их доля была достоверно ниже ($t = 2,44$; $p < 0,05$) и колебалась соответственно от $30,0 \pm 14,49\%$ до $50,0 \pm 20,41\%$.

Дрожжевые грибки обнаруживались чаще в смывах. Их доля в структуре положительных проб колебалась от $25,0$ в процедурном и до $40,0\%$ в сестринском кабинете. В воздухе они либо отсутствовали (процедурный, сестринский кабинеты, столовая), либо доля их составляла от $15,38$ в палатах до $20,0\%$ в приемном покое. Полученные результаты подтверждают данные проведенных ранее эпидемиологических исследований о том, что воздушно-капельный путь передачи не является ведущим при кандидозной инфекции. Заражение дрожжевыми грибами происходит в основном бытовым путем передачи от больного к больному и от медицинского персонала к пациенту через предметы ухода и медицинские инструменты [7].

Сочетание в пробах дрожжевых и плесневых грибков обнаружено преимущественно в смывах, при этом доля положительных микт-проб во всех помещениях стационара была одинакова ($25-30\%$). В воздухе они обнаружены лишь в приемном покое и в палатах ($15,38-20,0\%$).

Выводы

1. Выявлен высокий уровень контаминации микроорганизмами помещений стационара инфекционного профиля для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, доля положительных проб составила $97,36\%$.

2. Установлено значительное преобладание плесневых грибов в пробах, взятых из внешней среды ($93,4\%$).

3. Во всех исследуемых пробах воздушной среды обнаруживались плесневые грибки (100%), а дрожжевые были выявлены лишь в $12,5\%$ проб.

4. Помещениями риска в стационаре по уровню обсемененности микроорганизмами являются палаты для пребывания ВИЧ-инфицированных пациентов и из основных помещений – процедурный кабинет. Выявлено значительное преобладание доли плесневых грибов во всех помещениях стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желтикова Т.М. К вопросу о допустимом уровне микромицетов в воздухе помещений. Проблемы медицинской микологии. 2009; 11 (2): 41–3.
2. Фельдблюм И.В., Захарова Ю.А. Организационные и методические основы микробиологического мониторинга, направленного на выявление внутрибольничных штаммов в учреждениях здравоохранения. Дезинфекция и антисептика. 2011; 4 (8): 22–30.
3. Сергеев В.И., Кудрявцева Л.Г., Шыцына Л.В. и др. Ширина циркуляции плесневых грибов среди пациентов и в больной среде детского стационара. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010; 5: 15–9.
4. Savilahti R., Uitti J., Roto P. et al. Increased prevalence of atopy among children exposed to mold in a school building. Allergy. 2001; 56: 175–9 (in Russian).
5. Karayev Z.O. Nozokomialnye mycoses: condition and prospects of a solution. Problemy of a medical mycology. 2007; 9 (3): 21–3 (in Russian).
6. Vasilyeva N.V., Elinov N.P. Microorganisms – kontaminant and pathogens – inductors of processes of aging of hospital buildings and rooms of medical appointment, and also causative agents of some diseases of people: Manual. SPb.: Costa; 2009 (in Russian).
7. Karayev Z.O., Lebedev T.N. Patogenez of candidiasis and an allergy to sort Candida mushrooms. Baku: Тебиб; 2007 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Фельдблюм Ирина Викторовна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26; **Семериков Вадислав Васильевич**, доктор мед. наук, зам. главного врача ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96; **Александрова Галина Арсентьевна**, врач-лаборант ФБГОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет «Естественно-научный институт», 614990, Пермь, Генкеля, 7; **Баландина Светлана Юрьевна**, врач-лаборант ФБГОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет «Естественно-научный институт», 614990, Пермь, Генкеля, 7; **Четина Оксана Александровна**, зав. лаб. ФБГОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет «Естественно-научный институт»; **Метелкина Наталья Алексеевна**, врач-эпидемиолог ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96.

REFERENCES

1. Zheltikova T.M. To a question of admissible level of micromycetes in air of rooms. Problemy of a medical mycology. 2009; 11 (2): 41–3 (in Russian).
2. Feldblyum I.V., Zakharova Yu.A. Organizational and methodical bases of the microbiological monitoring directed on identification of intrahospital strains in healthcare institutions. Dezinfection and antisepsics. 2011; 4 (8): 22–30 (in Russian).
3. Sergevnik V.I., Kudryavtsev L.G., Shytsina L.V. etc. Width of circulation of mold mushrooms among patients and in the hospital environment of a children's hospital. Epidemiologiya and infectious diseases. 2010; 5: 15–9 (in Russian).

И.П. Чарушина¹, Н.Н. Воробьева¹, С.Б. Ляпустин², А.Г. Земсков²

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru

В статье представлены результаты наблюдения за 21 пациентом с инвазивным кандидозом, развившемся на фоне ВИЧ-инфекции за период 2007–2013. Описаны особенности клинического течения заболевания и факторы риска его возникновения. Клиническая картина инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных больных сходна с бактериальным сепсисом, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Факторами риска являются выраженный иммунодефицит, отсутствие антиретровирусной терапии и наличие 2 и более очагов поверхностного кандидоза. Диагностика гематогенной диссеминации должна проводиться всем ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии опорных симптомов.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, ВИЧ-инфекция, сепсис, факторы риска

I. P. Charushina¹, N. N. Vorobiova¹, S. B. Lyapustin², A. G. Zemskov²

THE CLINICAL COURSE OF INVASIVE CANDIDIASIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

The article presents the results of observation of 21 patients with invasive candidiasis, developed on the background of HIV infection for the period 2007–2013. The features of clinical course of the disease and the risk factors for its occurrence are described. The clinical picture of invasive candidiasis in HIV-infected patients is similar to the clinical picture seen in bacterial sepsis, it is characterized by the severe course and the high fatality. The risk factors are the pronounced immune deficiency, the absence of antiretroviral therapy and the presence of 2 or more foci of the superficial candidiasis. The diagnosis of the hematogenous dissemination should be carried out in all HIV-infected patients with the reference symptoms.

Key words: invasive candidiasis, HIV-infection, sepsis, risk factors

Кандидоз – наиболее распространенный оппортунистический микоз, вызываемый грибами рода *Candida*. К настоящему времени известно около 160 видов этого рода, 6–15 из которых патогенны для человека. Грибы рода *Candida* широко распространены во внешней среде: воздухе, почве, воде [1]. Некоторые из них являются обитателями организма человека и выявляются при микологических исследованиях слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта у 30–50% практически здоровых людей. При снижении резистентности организма *Candida spp.* могут вызывать заболевания, причем клинические проявления варьируют от относительно незначительного поверхностного патологического процесса до отличающегося высокой летальностью инвазивного поражения различных органов и тканей [2]. Распространенность кандидоза увеличилась в связи с широким применением антибиотиков, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и пандемией ВИЧ-инфекции. Грибами рода *Candida spp.* поражены 90% ВИЧ-инфицированных пациентов [3].

В последние годы во всем мире отмечается значительный рост заболеваемости инвазивным кандидозом. Его показатель в экономически развитых странах составляет 72–229 случаев на 1 млн населения ежегодно. В ОРИТ Европы *Candida spp.* являются 3-ми по частоте возбудителями внутрибольничного сепсиса. Основные этиологические агенты инвазивного кандидоза – *C. Albicans*, составляющая 45–60%, *C. Glabrata* – 20%, *C. Parapsilosis* – 14%, *C. Tropicalis* – 12% и *C. Krusei* – 2%. При этом увеличивается сдвиг в сторону *Candida* не-albicans, устойчивых к антимикотикам [4].

У пациентов, имеющих факторы риска, инвазивный кандидоз может возникать как внутрибольничная инфекция, характеризующаяся тяжелыми клиническими проявлениями и высокой летальностью (среди отдельных групп пациентов она достигает 73%). Своевременное и адекватное применение антимикотиков в значительной степени определяет исход заболевания. Однако до сих пор оно остается таковым лишь у 15–40% больных инвазивным кандидозом. Это связано с трудностями диагностики, так как клинические признаки заболевания часто неспецифичны, а кандидозная фунгемия перемежается и имеет низкий уровень [5, 6]. Кроме того, в литературе имеется недостаточно данных о проявлениях инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Для корреспонденции: Чарушина Ирина Петровна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru

Цель настоящей работы – изучение особенностей клинического течения инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

В Пермской краевой клинической инфекционной больнице (ПККИБ) с 2007 по 2013 г. наблюдался 21 пациент с инвазивным кандидозом: 16 мужчин и 5 женщин в возрасте от 22 до 34 лет. Заболевание развилось на фоне 4 Б–В стадии ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии (согласно клинической классификации В.И. Покровского, 2001 г.). Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что 19 пациентов являлись наркопотребителями, заражение которых произошло парентеральным путем. Двое больных инфицировались при гетеросексуальных и гомосексуальных контактах. Продолжительность ВИЧ-инфекции без лечения составила от 1 до 10 лет. Большинство пациентов (19 человек) направлялись в стационар с первичными диагнозами: «пневмония» и «сепсис». На основании комплекса клинико-лабораторных и микологических методов, включавших выделение и идентификацию культуры кандид, диагноз острого диссеминированного кандидоза был установлен прижизненно у 16 и посмертно у 5 больных. Сопутствующими заболеваниями были хронический гепатит В и С, сахарный диабет 1-го типа, туберкулез легких. В 7 случаях одновременно с грибами рода *Candida* выделялась гемокультура *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*.

Результаты и обсуждение

Все пациенты жаловались на слабость, миалгии, повышение температуры, кашель, одышку. Боли в грудной клетке отмечали 8 больных, головные боли – 4, диспепсические явления – 1. У 17 пациентов наблюдалась лихорадка до 38–40°C с неправильным типом температурной кривой. В 4 случаях зарегистрирована нормотермия и пониженная температура тела. Больные поступили в крайне тяжелом состоянии, заболевание закончилось летальным исходом в первые сутки пребывания в стационаре. Тяжелое состояние зафиксировано у 14 больных, состояние средней тяжести – у 5. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью, гемодинамическими нарушениями.

Большинство пациентов были пониженного питания или истощены (18 человек), кожные покровы бледные, у 3-х человек отмечалась желтуха. Геморрагическая сыпь в области дистальных отделов конечностей наблюдалась у 3 пациентов. Периферические лимфатические узлы у всех обследованных увеличены от 0,5 до 1 см, плотные, безболезненные, кожа над ними не изменена. При осмотре ротоглотки слизистая оболочка у 16 человек была умеренно гиперемирована, отечна, покрыта серовато-желтыми творожистыми налетами с преимущественной локализацией на языке, внутренней поверхности щек, мягкого неба. У 20 пациентов на коже стоп выражен гиперкератоз, трещины в межпальцевых промежут-

ках, ногти утолщены, с неровными ногтевыми пластинками.

При обследовании сердечно-сосудистой системы у всех больных отмечались глухость сердечных тонов, тахикардия (ЧСС 88–104 в мин), нестабильность АД (от 50/30 до 140/80 мм рт. ст.). В 6 случаях выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

Со стороны легких у 18 пациентов отмечались сухие и влажные хрипы, ослабление дыхания в очаге поражения. Одышка наблюдалась у 16 человек (ЧД 22–42 в минуту). Трое больных требовали респираторной поддержки (продленной ИВЛ). У всех пациентов выявлено значительное увеличение размеров печени, у 11 больных – спленомегалия. У одной трети пациентов наблюдались менингеальные симптомы (ригидность мышц тыла шеи, симптомы Кернига, Брудзинского), у одного – недостаточность 7-й пары черепных нервов.

Количество CD4-лимфоцитов в крови варьировало от 3 до 660 кл./мкл (в среднем 168 кл./мкл). Вирусная нагрузка составляла 81 273–291 037 копий РНК ВИЧ в 1 мл крови.

В гемограмме у подавляющего большинства больных обнаружена гипохромная анемия, сдвиг формулы влево, лимфопения и высокая СОЭ. Лейкоцитоз наблюдался у 11 пациентов ($9,0\text{--}34,6 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкопения – у 4 ($1,3\text{--}3,9 \cdot 10^9/\text{л}$). В общем анализе мочи у всех наблюдаемых имела место протеинурия (до 0,794 г/л), у одной трети – лейкоцитурия и эритроцитурия.

При исследовании биохимического анализа крови у 12 пациентов выявлено повышение уровней билирубина (22–139 мкмоль/л), мочевины (8,5–34,6 ммоль/л) и креатинина (до 0,66). У трети больных выявлен синдром цитолиза (показатели трансаминаз от 49 до 135 ед.), у 5 человек гипергликемия (6,3–20,9 ммоль/л).

С диагностической целью 8 пациентам была проведена спинальная пункция. Менингит установлен у 6 пациентов. Выявлено повышение давления спинномозговой жидкости, ликвор прозрачный, плеоцитоз от 10 до 278 кл./мкл (в среднем 120 кл./мл), смешанный.

Рентгенография легких выполнена всем 21 больным, пневмония выявлена у 14 (2-сторонняя в 8 случаях). Кроме этого, диагностирован абсцесс легкого, пневмоторакс, гидроторакс и осумкованный плеврит.

Изменения на ЭКГ наблюдались у 6 пациентов в виде снижения вольтажа зубцов и нарушения внутрижелудочковой проводимости.

У 16 пациентов при микологическом исследовании мокроты и мазков из зева выделены грибы рода *Candida spp.*, из них *C. albicans* у 5 человек, *C. glabrata* – у 2, в остальных случаях *Candida spp.* не идентифицированы. В 9 случаях *C. albicans* обнаруживались в посевах мочи.

Для подтверждения диагноза инвазивного кандидоза материалом исследования являлись кровь, спинномозговая жидкость, а также кусочки трупно-

го материала умерших пациентов. С целью выделения культуры и идентификации возбудителя проводилось микологическое исследование. Выявление грибов рода *Candida spp.* из крови имело место у 16 человек. На среде Сабуро они образовывали гладкие мелкие блестящие колонии кремового цвета. После идентификации микромицетов получены следующие результаты: *C. albicans* – 15, *C. albicans* + *C. glabrata* – 4, *C. albicans* + *C. lusitania* – 1. В одном случае идентификация грибов не проведена. В 7 случаях имело место сочетание грибов рода *Candida* и различных бактерий (*Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumonia*).

Высев грибов рода *Candida spp.* из трупного материала получен в 4 случаях из легких, в 1 – из селезенки и головного мозга умерших больных.

Этиотропная антимикотическая терапия согласно клиническим рекомендациям 2010 г. была назначена 17 пациентам в стационаре. Антибиотики широкого спектра действия получали все пациенты.

Исходы заболевания были различны. В 12 случаях удалось добиться положительной динамики. Несмотря на проводимое лечение, 9 пациентов (42,8%) умерли от септического шока, полиорганной недостаточности и проявлений ДВС-синдрома. Смерть наступила в сроки от 1 до 32 дней лечения. У 4 больных, поступивших в крайне тяжелом состоянии с признаками инфекционно-токсического шока, летальный исход наступил в первые сутки пребывания в стационаре.

Анализ результатов исследования позволил выявить особенности течения инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных больных. Заболевание протекает в виде острого диссеминированного процесса, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью (42,8%). Основными клиническими проявлениями инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов являлись высокая лихорадка, резистентная к антибактериальной терапии – у 17 больных (80,9%), острая дыхательная недостаточность – 16 (76,2%), поражение легких – 14 (66,6%), печеночно-почечная недостаточность – 12 (57,1%), гепатоспленомегалия – 11 (52,4%), инфекционно-токсический шок – 9 (42,8%).

По литературным данным, частыми проявлениями инвазивного кандидоза являются поражения почек (5–20%), органов зрения (3–10%), центральной нервной системы (5–15%) и эндокарда (5–15%) [6]. У наблюдаемых нами пациентов такой патологии не выявлено.

Таким образом, клиническая картина системного кандидоза сходна с таковой при бактериальном сепсисе: лихорадка, резистентная к антибиотикам широкого спектра действия, поражение легких, полиорганная недостаточность с преобладанием печеночно-почечной и проявления ДВС-синдрома. Это вызывает трудности в диагностике и адекватной терапии заболевания. Усложняет задачу и то, что у трети пациентов этиологической причиной заболевания являлась ассоциация грибов и бактерий. Это привело к поздней диагностике и не

позволило провести адекватное и своевременное лечение.

Следует обратить внимание, что для установления диагноза инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов необходимо учитывать факторы риска развития данной патологии. У подавляющего большинства больных (19 человек) заболевание развилось на фоне выраженного иммунодефицита, количество CD-4 лимфоцитов у них было меньше 200 клеток/мкл (в среднем 168 кл/мкл). К числу других факторов можно отнести отсутствие антиретровирусной терапии (20 пациентов), а также колонизацию грибами рода *Candida spp.* кожи и слизистых оболочек и наличие очагов поверхностного кандидоза (онихомикоз у 20 пациентов, фарингомикоз – у 16, кандидоз мочевыводящих путей – у 9).

Выводы

1. Инвазивный кандидоз у ВИЧ-инфицированных пациентов протекает в виде острого диссеминированного процесса, характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. В одной трети случаев этиологической причиной заболевания является смешанная грибково-бактериальная флора.

2. Клиническая картина инвазивного кандидоза сходна с бактериальным сепсисом, что приводит к трудностям в диагностике заболевания.

3. Факторами риска возникновения инвазивного кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов являются: выраженный иммунодефицит (CD4 меньше 200 кл/мкл), отсутствие антиретровирусной терапии и наличие очагов поверхностного кандидоза.

4. Диагностика гематогенной диссеминации кандидоза должна проводиться всем ВИЧ-инфицированным пациентам при наличии опорных симптомов: лихорадка, резистентной к антибиотикам широкого спектра действия; острой дыхательной недостаточности и поражения легких; 2 и более очагов поверхностного кандидоза и снижении CD4 меньше 200 кл/мкл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Степанова А.А., Чилина Г.А. *Candida*. Кандидозы. Лабораторная диагностика. СПб.: Коста; 2010.
2. Васильева Н.В., Елинов Н.П. Микроорганизмы – контаминанты и патогены – индукторы процессов старения больничных зданий и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей: Учебное пособие. СПб.: Коста; 2009.
3. Караев З.О., Лебедева Т.Н. Патогенез кандидоза и аллергии к грибам рода *Candida*. Баку: Тебиб; 2007.
4. Kauffman C.A. Атлас грибковых заболеваний. М.: ГЭОТАР; 2010.
5. Караев З.О. Нозокомиальные микозы: состояние и перспективы решения проблемы. Проблемы медицинской микологии. 2007; 9 (3): 21–3.
6. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение: Руководство для врачей. М.; 2007.

REFERENCES

1. Elinov N.P., Vasil'eva N.V., Stepanova A.A., Chilina G.A. *Candida*. Candidiasis. Laboratory diagnostics. SPb.: Costa; 2010 (in Russian).
2. Vasil'eva N.V., Elinov N.P. Microorganisms – contaminant and

- pathogens – are inductors processes of ageing of the hospital buildings and premises of medical purpose, as well as the causative agents of some diseases of people. SPb.: Kosta; 2009 (in Russian).
3. Karaev Z.O., Lebedeva T.N. The pathogenesis of candidiasis and Allergy to fungi kind Candida. Baku: Tebib; 2007 (in Russian).
 4. Kauffman C.A. Atlas of fungal infections. Moscow: GEOTAR; 2010 (in Russian).
 5. Karaev Z.O. Nosocomial mycosis: state and prospects for solving the problem. Problems of medical. Mycology. 2007; 9 (3): 21–3 (in Russian).
 6. Klimko N.N. Mycosis: diagnosis and treatment. A guide for doctors. M.; 2007 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера" Минздрава России, 614990, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; **Ляпустин Сергей Борисович**, канд. мед. наук, врач-инфекционист ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614990, Пермь, Пушкина, 96; **Земсков Алексей Геннадьевич**, врач-инфекционист ГБУЗ ПК "Пермская краевая клиническая инфекционная больница", 614990, Пермь, Пушкина, 96.

© Н.Н. ВОРОБЬЕВА, Э.С. ИВАНОВА, 2013

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064

Н.Н. Воробьева¹, Э.С. Иванова²

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФАЗИДА В СХЕМАХ ПРОТИВОРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²Государственное казенное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, Свйазева, 21, e-mail: aids_ivanova@mail.ru

Целью исследования явилась оценка эффективности трехкомпонентной антиретровирусной терапии (АРВТ), включающей отечественный препарат «Фосфазид» у 18 ВИЧ-инфицированных пациентов в течение 48 нед. Определяли динамику клинических проявлений заболевания, параметров вирусной нагрузки и CD4⁺-лимфоцитов до начала АРВТ, а также через 4, 12, 24, 36 и 48 нед ее применения. Исследование показало высокую вирусологическую и достаточную иммунологическую эффективность данной схемы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, фосфазид, эффективность

N. N. Vorobiova¹, E. S. Ivanova²

EFFECTIVENESS OF DOMESTIC ANTIRETROVIRAL NRTI CLASS DRUG IN THE MONOTHERAPY OF HIV INFECTION

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Centre of Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, 21, Sviyazev, Perm, Russian Federation, 614088

The effectiveness of domestic preparation Phosphazide was proved during the performance of the retrospective analysis of a clinical case of monotherapy in a 28-year-old female with HIV infection. Phosphazide was prescribed after the achievement of virological and immunological effect of combined schedules of antiretroviral therapy. The dynamics of CD4 lymphocytes, plasma HIV RNA [viral load test (VL)] were followed up every 3 months for 372 weeks. The persistent decline in VL and keeping it at the level less than 3,79 log₁₀ in combination with a positive clinical effect - the lack both of symptoms of progression of HIV infection and the development of opportunistic infections, stable level of CD4-lymphocytes > 500 cells/ml can be considered as a positive result of monotherapy with Phosphazide.

Key words: HIV infection, monotherapy, Phosphazide

Антиретровирусная терапия (АРВТ) ВИЧ-инфекции и СПИДа впервые стала осуществляться в США с 1987 г., когда в лечебной практике начал широко применяться нуклеозидный препарат «Азидотимидин» (АЗТ, ретровир, зидовудин). С начала 1990-х годов и до настоящего времени были введены

в практику еще 8 модифицированных нуклеозидов. Все они относятся к классу ингибиторов фермента обратной транскриптазы ВИЧ (РНК-зависимой ДНК-полимеразы) [1–3]. В настоящее время имеется 9 препаратов с таким механизмом действия, которые официально применяются в России.

В середине 1990-х годов была разработана новая группа антиретровирусных средств – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренц, не-вирапин). В Российской Федерации с 2009 г. применяется нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы нового поколения интеленс (этравирин).

Для корреспонденции: Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: infect-perm@mail.ru

В 1999 г. в России после успешного клинического изучения Фармакологическим комитетом Минздрава России был утвержден, получил регистрацию и стал официально использоваться отечественный антиретровирусный препарат «Фосфазид» (никавир, FAZT) [4, 5]. Фосфазид представляет собой активное в отношении ВИЧ вещество, которое образуется при фосфорилировании АЗТ в человеческом организме. Он оказался менее токсичным, чем АЗТ, что позволяет увеличить его дозировку и тем самым добиться более эффективного подавления вируса [6, 7].

С конца 1995 г. к имеющимся терапевтическим средствам добавился новый класс лекарственных средств – ингибиторы протеазы ВИЧ, среди которых в настоящее время применяются 7 препаратов. Также внедрены в практику первый и пока единственный ингибитор фузии вируса в клетку – фузеон (энфувертид, Т-20) и ингибитор интегразы исентресс (ралтегравир).

С момента применения ингибиторов протеазы ВИЧ началась эра комбинированной АРВТ, которая включала в себя одновременное использование двух нуклеозидных аналогов обратной транскриптазы и одного ингибитора протеазы ВИЧ. К схемам высокоактивной АРВТ также относится сочетание двух нуклеозидных и одного нуклеозидного аналогов обратной транскриптазы.

Однако на фоне АРВТ часто формируется лекарственная переносимость. Кроме того, возможно развитие резистентности ВИЧ к проводимому лечению [8–10]. Существенной проблемой является высокая стоимость импортных лекарств и частота развития побочных эффектов. Все это заставляет разрабатывать и внедрять в клиническую практику новые отечественные препараты, обладающие преимуществом перед ранее используемыми [11].

Фосфазид (никавир, FAZT) в России широко применяется как для перинатальной химиопрофилактики ВИЧ-инфекции [12–14], так и в профилактике ВИЧ-инфицирования загрязненным биологическим материалом при риске профессионального заражения [15, 16]. Доказана его эффективность в виде снижения частоты развития миело- и гепатотоксических проявлений при альтернативных схемах АРВТ 1-й и 2-й линии лечения больных ВИЧ/СПИДом [17].

Целью исследования явился анализ эффективности применения трехкомпонентной схемы АРВТ с включением фосфазид у ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Пермского края.

Материалы и методы

В 2009–2012 гг. в Пермском краевом центре по профилактике и борьбе со СПИД наблюдались 38 ВИЧ-инфицированных боль-

ных, получавших схемы комбинированной терапии с включением фосфазид в течение 48 нед. Ранее они имели опыт приема других схем лечения. Большинство были женщины – 30 (79%) человек в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст 30,8 года), а также 8 (21%) мужчин 30–34 лет (средний возраст 32,5 года). Эпидемиологический анализ структуры путей заражения выявил основную долю полового пути инфицирования ВИЧ-1 – у 34 человек (11 из них от наркотопотребителей). Парентеральный путь заражения отмечался в 4 случаях.

У 12% обследованных установлена III стадия ВИЧ-инфекции. Остальные больные имели стадии IVA (83%), IVБ (5%) (приказ Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 года № 168).

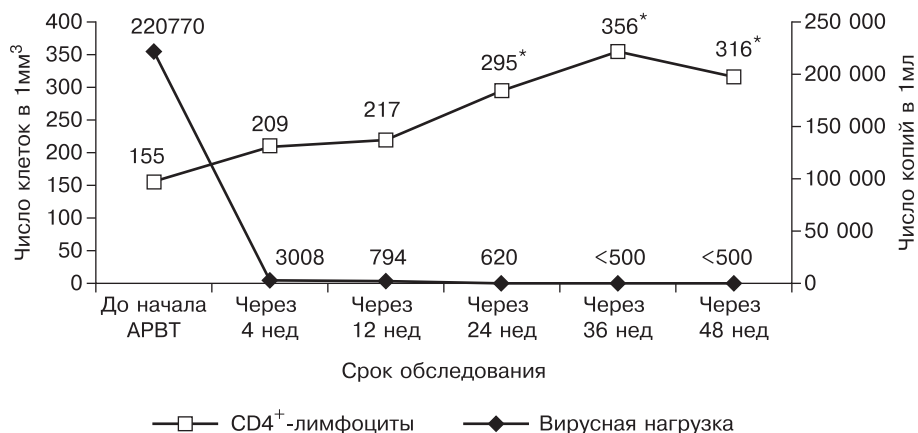
Применялся отечественный препарат "Фосфазид" (никавир, FAZT) производства ООО "АЗТ ФАРМА К. Б." – по 0,4 г в сутки в 2 приема. Другие препараты – эпивир, эфавиренз, диданозин, атазановир, атазановир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, входящие в схемы лечения, были использованы в стандартных дозах.

Все пациенты находились под наблюдением клиницистов. Оценка успеха АРВТ проводилась по клиническим, иммунологическим и вирусологическим критериям через 4, 12, 24, 36 и 48 нед от начала лечения.

Результаты и обсуждение

Основным клиническим критерием эффективности проводимой терапии явилось уменьшение или отсутствие прогрессирования симптомов ВИЧ-инфекции уже через 12 нед лечения. В последующие 36 нед проведения АРВТ ВИЧ-инфекция также не прогрессировала.

Определение эффективности АРВТ проводилось по уровню вирусной нагрузки (РНК ВИЧ-1 копий в 1 мл плазмы крови). Исходный показатель ее до лечения составил – 220 770 копий/мл. Через 4 нед применения терапии вирусная нагрузка снизилась на 1,86 \log_{10} , через 12 нед на 2,44 \log_{10} , что подтверждает вирусологическую эффективность применяемой схемы лечения.



Динамика медианы РНК ВИЧ и CD4⁺-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Динамика лабораторных показателей за период наблюдения

Показатель	До АРВТ	АРВТ				
		4 нед	12 нед	24 нед	36 нед	48 нед
Вирусная нагрузка, копий в 1 мл	60 300	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500
CD4 ⁺ , клеток в 1 мм ³	130	200	280	750	690	620
Hb, г/л	110	129	132	134	125	112
Эр., · 10 ¹² /л	4,0	4,1	4,15	4,0	4,2	4,1
АСТ, МЕ/л	28,7	25,9	34,75	40,6	18,7	30,4
АЛТ, МЕ/л	35,6	30,4	38,3	34,3	39,5	31,1

Через 24 нед терапии у 3 человек вирусная нагрузка была подавлена более чем в 40 раз по сравнению с исходной. У остальных ВИЧ-инфицированных, принимавших АРВТ, ее показатель составлял < 500 копий.

Через 48 нед все включенные в исследование пациенты имели вирусную нагрузку ниже уровня чувствительности тест-системы.

Оценка эффективности схем АРВТ выполнялась по иммунологическим показателям – абсолютному и относительному количеству CD4⁺-лимфоцитов в 1 мм³ плазмы крови.

Средний исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов у исследуемых больных составил 155 ± 28,31. При этом количество больных ВИЧ-инфекцией, имеющих 200 клеток и менее перед началом терапии составил 73%. Прирост CD4⁺-лимфоцитов к 4-й неделе лечения составил 54 клетки, а с 24-й недели был достигнут достаточный иммунологический ответ – 298 ± 34 ($p < 0,05$), который сохранялся до 48 нед терапии.

Таким образом, уровень восстановленных клеток увеличился в 2,4 раза по сравнению с начальными параметрами.

Показателем эффективности проводимой АРВТ явилась корреляция между уровнем вирусной нагрузки и показателями CD4⁺-лимфоцитов. Как видно на рисунке, кривая, указывающая на динамику изменения количества CD4⁺-лимфоцитов, представляет собой зеркальное отражение снижения уровня вирусной нагрузки. При этом изменение параметров CD4⁺-клеток обычно запаздывает в отношении динамики изменений уровня вирусной нагрузки примерно на 1 мес.

Клинический пример:

Пациентка К., 39 лет, инфицирована ВИЧ с 2000 г. Заразилась половым путем, психоактивные вещества не употребляет.

Диагноз: ВИЧ-инфекция IVB стадия, фаза прогрессирования. Хронический вирусный гепатит С, латентное течение. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. МБТ +/- . Анемия средней степени тяжести.

С 2008 г. по клиническим, вирусологическим и иммунологическим показателям была назначена трехкомпонентная схема АРВТ фосфазид+эпивир+атазановир.

Клинического прогрессирования заболевания не было выявлено.

Отмечается снижение вирусной нагрузки через 4 нед трехкомпонентной терапии на 4,7 log₁₀ до < 500 копий в 1 мл плазмы крови, на этом уровне она оставалась в течение 48 нед терапии. Динамика CD4⁺-лимфоцитов через 4 нед лечения составила 70, а через 48 нед приема препаратов – 490 клеток, что свидетельствует об эффективности применяемой схемы.

Параметры гемоглобина, эритроцитов, показатели функциональной активности печени (АСТ, АЛТ) были без отрицательной динамики (см. таблицу).

В настоящее время больная продолжает трехкомпонентную антиретровирусную терапию с включением фосфазид.

Выводы

1. Быстрое снижение вирусной нагрузки на > 1 log₁₀ у ВИЧ-инфицированных больных через 4 нед лечения, а через 36 и 48 нед терапии до < 500 копий в 1 мл плазмы крови (стандартная цель АРВТ) подтверждает эффективность схемы с включением фосфазид.

2. Повышение уровня CD4⁺-лимфоцитов свидетельствует о позитивном влиянии лечения на иммунный статус, причем скорость восстановления клеток через 48 нед терапии была достаточно высокой, количество CD4⁺ увеличилось в 2,4 раза по сравнению с начальными параметрами.

3. Уменьшение и/или отсутствие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациентов уже с 12-й недели терапии свидетельствует о клинической эффективности проводимого лечения.

4. Переносимость терапии с включением фосфазид является хорошей (89% пациентов завершили исследование).

5. Полученные результаты позволяют считать схемы лечения, включающие фосфазид, эффективными и рекомендовать их для применения в 1-й и 2-й линиях АРВТ ВИЧ/СПИДа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н., Хафизов К.М. Эффективность фосфазид в схемах противоретровирусной терапии. В кн.: Сборник материалов II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. 2010. Москва; т. 8: 128.

2. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Никавир в схемах химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. Вопросы вирусологии. 2010; 2: 31–4.
3. Brehm J.H., Scott Y., Koontz D.L. et al. Zidovudine (AZT) monotherapy selects for the A360V mutation in the connection domain of HIV-1 reverse transcriptase. PLoS One. 2012; 7(2): e31558. Published online 2012 February 21. doi: 10.1371/journal.pone.0031558. PMID: PMC3283647.
4. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
5. Кравченко А.В., Ситдыкова Ю.Р., Серебровская Л.В. и др. Комбинированная антиретровирусная терапия больных ВИЧ-инфекцией с использованием "усиленных" ингибиторов протеазы ВИЧ. Инфекционные болезни. 2003; 1 (1): 14–9.
6. Кравченко А.В. Применение никавира в составе антиретровирусной терапии. Медицинская кафедра. 2004; 2: 88–97.
7. Ivanova E. Efficiency of phosphazide in the antiretroviral therapy patterns. In: AIDS 2010. XVIII International AIDS conference: Abstracts. Vienna; 2010.
8. Machado J., Salomon H., Oliveira M. et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazide, a novel prodrug of AZT. Nucleosid, Nucleotid. 1999; 18: 901–6.
9. Wainberg M.A., Gotte M., Salomon H., Quan Y. Development of drug resistance following nucleoside treatment of HIV disease. In: XIII International round table nucleosides, nucleotides and their biological applications. Montpellier; 1998: 16–8.
10. Machado J., Tsoukas C., Salomon H., Kravetsky A., Wainberg M.A. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid a novel prodrug of AZT. In: 6th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Chicago; 1999.
11. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
12. Иванова Э. С., Воробьева Н.Н. Трехкомпонентная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции с применением фосфазида. В кн.: Сборник материалов V (XIV) Международной научной конференции «Онкология – XXI век. Здоровье нации – XXI век». Сполето; 2010: 170–4.
13. Иванова Э.С., Воробьева Н.Н., Рысинская Т.К., Мышкина О.К., Земскова Е.А. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ. Инфекционные болезни. 2006; 4 (3): 15–7.
14. Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Воробьева Н.Н. Фосфазид – препарат комбинированной терапии в перинатальной химиопрофилактике ВИЧ-инфекции. Российский иммунологический журнал. 2010; 4 (13): 433.
15. Иванова Э.С., Воробьева Н.Н., Красноперова Н.Н., Мышкина О.К., Рысинская Т.К. Профилактика профессионального заражения ВИЧ-инфекцией. В кн.: Материалы международной научно-практической конференции «Здоровье и образование». Палермо; 2007: 57–61.
16. Иванова Э.С., Корюкина И.П., Воробьева Н.Н. Отечественные препараты в схемах антиретровирусной терапии и профилактики ВИЧ-инфекции: Методические рекомендации. Пермь. ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ», ГБОУ ВПО ПГМА; 2011.
17. Юрин О.Г., Краевский А.А., Афонина Л.Ю. и др. Никавир – новый отечественный противоретровирусный препарат. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001; 1: 43–5.
2. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'jova N.N. Nikavir in schemes chemoprophylaxis of vertical transmission of HIV. Problems of Virology. 2010; 2: 31–4 (in Russian).
3. Brehm J.H., Scott Y., Koontz D.L. et al. Zidovudine (AZT) monotherapy selects for the A360V mutation in the connection domain of HIV-1 reverse transcriptase. PLoS One. 2012; 7(2): e31558. Published online 2012 February 21. doi: 10.1371/journal.pone.0031558. PMID: PMC3283647.
4. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
5. Kravchenko A.V., Sitydykova Ju.R., Serebrovskaja L.V. et al. Combination antiretroviral therapy of HIV-infected c using «enhanced» HIV protease inhibitors. Inf. bol. 2003; 1 (1): 14–9 (in Russian).
6. Kravchenko A.V. Application Nikavir as part of antiretroviral therapy. Honey. Dept. 2004; 2: 88–97 (in Russian).
7. Ivanova E. Efficiency of phosphazide in the antiretroviral therapy patterns. In: AIDS 2010. XVIII International AIDS conference. Vienna; Abstracts 2010.
8. Machado J., Salomon H., Oliveira M. et al. Antiviral activity and resistance profile of phosphazide, a novel prodrug of AZT. Nucleosid, Nucleotid. 1999; 18: 901–6.
9. Wainberg M.A., Gotte M., Salomon H., Quan Y. Development of drug resistance following nucleoside treatment of HIV disease. In: XIII International round table nucleosides, nucleotides and their biological applications. Montpellier; 1998: 16–8.
10. Machado J., Tsoukas C., Salomon H., Kravetsky A., Wainberg M.A. Antiviral activity and resistance profile of phosphazid a novel prodrug of AZT. In: 6th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Chicago; 1999.
11. Kravetsky A.A., Zhu Q.-Y., Vidal P. et al. 5'-Hydrogenphosphonates and 5'-methylphosphonates of sugar modified pyrimidine nucleosides as potential anti-HIV agents. Nucleosid. & Nucleotid. 1992; 11: 177–96.
12. Ivanova E.S., Vorob'jova N.N. Triple antiretroviral therapy for HIV infection using Phosphazide. In: Proceedings of the V (XIV) International scientific conference "Oncology – XXI century. Health of the Nation – XXI century". Spoleto; 2010: 170–4 (in Russian).
13. Ivanova Je.S., Vorob'eva N.N., Rysinskaja T.K., Myshkina O.K., Zemskova E.A. Prevention of perinatal transmission of HIV. Infectious diseases. 2006; 4 (3): 15–7 (in Russian).
14. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'jova N.N. Phosphazide – drug combination therapy in the chemoprevention of perinatal HIV infection. Russian Journal of Immunology. October–December. 2010; 4 (13): 433 (in Russian).
15. Ivanova E.S., Vorob'eva N.N., Krasnoperova N.N., Myshkina O.K., Rysinskaja T.K. Prevention of occupational exposure to HIV infection. In: Proceedings of the international scientific-practical conference "Health and Education". Palermo; 2007: 57–61 (in Russian).
16. Ivanova Je.S., Korjukina I.P., Vorob'eva N.N. Domestic products in antiretroviral therapy and HIV infection. Guidelines. Perm. Perm Regional Center for AIDS and Infectious Diseases Treatment and Prophylaxis, Vagner Perm State Academy of Medicine Russian Federation. 2011 (in Russian).
17. Jurin O.G., Kraevskij A.A., Afonina L.Ju. et al. Nikavir – new domestic anti-HIV drugs. Epidemiology and infectious diseases. 2001; 1: 43–5 (in Russian).

Поступила 07.06.13

REFERENCES

1. Ivanova E.S., Shmagel' N.G., Vorob'jova N.N., Hafizov K.M. Efficiency Phosphazide in schemes antiretroviral therapy. Proceedings of the II Annual All-Russian congress on Infectious Diseases. 2010. Moscow: 128 (in Russian).

Сведения об авторах:

Иванова Эльвира Сергеевна, зав отделом лечебной помощи ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, Связева, 21.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.36-002-06:616.36-004]-02

Н.В. Исаева¹, К.А. Павроз¹, Р.Б. Гальбрайх², М.А. Тряслобова³

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ И НАСТУПЛЕНИЯ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ СМЕШАННОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: pavrozka@mail.ru; ²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru; ³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 61400, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: epidstat@mail.ru

Вирусные гепатиты смешанной этиологии относятся к малоизученной области гепатологии. В сравнении с моногепатитами при микстгепатитах хроногенный потенциал превышал таковой в 3,7 раза, вероятность развития цирроза печени – в 10,0–18,0 раза и наступление смертельного исхода – в 25,0 раза.

Ключевые слова: цирроз печени, смертельный исход, вирусные микстгепатиты

N. V. Isaeva¹, K. A. Pavroz¹, R. B. Galbraykh², M. A. Trysolobova³

RISK OF APPEARANCE OF LIVER CIRRHOSES AND THE ONSET OF LETHAL OUTCOMES IN VIRAL HEPATITISES OF MIXED ETIOLOGY

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Clinical Hospital for Infectious Diseases, 96, Pushkin Str., Perm, Russian Federation, 614990

Viral hepatitises of mixed etiology are referred to the poorly studied area of hepatology. In mixt hepatitises chronogenic potential is 3.7 times, the probability of appearance of liver cirrhosis - 10.0 - 18.0 times and the onset of lethal outcome - 25.0 times more than in mono-hepatitis

Key words: liver cirrhosis, lethal outcome, the viral mixt hepatitises

Вирусные гепатиты (ВГ) являются приоритетным направлением профилактики как в нашей стране, так и в большинстве стран мира и занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека [1, 2]. Рост заболеваемости хроническими вирусными инфекциями, вовлечение в эпидемический процесс лиц молодого возраста определяет эту медико-социальную проблему как одну из главных угроз национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации.

ВГ смешанной этиологии относятся к малоизученной области гепатологии, поскольку их начали идентифицировать лишь в последнее время благодаря расширению диагностических возможностей. Всего на данный момент выявлено девять доказанных возбудителей ВГ [3]. Приоритет в изучении проблемы вирусных микстгепатитов принадлежит клиническим и вирусологическим исследованиям, тогда как эпидемиологические исследования весьма немногочисленны [3]. В определенной степени это обусловлено отсутствием официальной регистрации ВГ смешанной этиологии.

Известно, что исходом ВГ, преимущественно парентеральных, является цирроз печени, который в свою очередь, переходя в стадию декомпенсации, может привести к смерти больного [4]. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос о риске развития циррозов печени и летальных исходов при

вирусных микстгепатитах, что и составило цель нашего исследования.

Материалы и методы

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусными микстгепатитами (2002–2012), циррозом печени, летальности и смертности (1997–2012) проводился по данным журналов регистрации инфекционных заболеваний ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» ($n = 82$), отчетной документации краевого гепатологического центра (Пермь) ($n = 20$), сплошного скрининга диспансерных карт больных ВГ, в том числе смешанными формами, краевого гепатологического центра и кабинетов инфекционных заболеваний лечебно-профилактических организаций Перми ($n = 16\ 272$).

Ретроспективный эпидемиологический анализ этиологической структуры (1994–2012) и заболеваемости острыми и хроническими ВГ (1995–2012) проведен на основе данных официальной статистики ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (18 отчетных форм).

Для установления связи между заболеваемостью вирусными микстгепатитами, циррозом печени, летальностью и смертностью использовали коэффициенты линейной корреляции Пирсона, регрессии и детерминации.

Для изучения риска возникновения циррозов печени и наступления летальных исходов при ВГ смешанной этиологии в сопоставлении с моногепатитом В или С были использованы непараметрические методы анализа с вычислением относительного и атрибутивного рисков.

Для корреспонденции: Исаева Наталья Викторовна, доктор мед. наук, проф. каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26

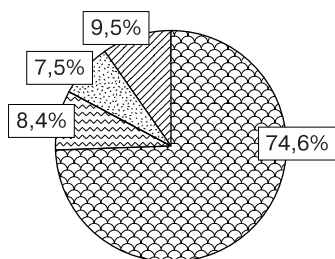


Рис.1. Этиологическая структура вирусных гепатитов смешанной этиологии среди больных циррозом печени за 2000–2010 гг. (в %).

Результаты и обсуждение

Оценка этиологической структуры острых ВГ за 1994–2012 гг. выявила рост доли вирусных микстгепатитов в 3,7 раза – с 4,1% в 1994 г. до 15,0% в 2012 г. У каждого десятого пациента с гепатитом А (ГА) имела место ассоциация с другими гепатотропными вирусами. Однако число таких лиц в изучаемом периоде ежегодно убывало на 13,7%. Противоположную картину наблюдали у пациентов с острым гепатитом В (ГВ): смешанное инфицирование обнаруживали у каждого пятого больного, а ежегодный прирост такого контингента составлял 9,8%. Среди больных острым гепатитом С (ГС) выявлено лишь 3 пациента с вирусным микстгепатитом.

Оценка этиологической структуры при хронических формах ВГ за 1994–2012 гг. показала, что на долю вирусных гепатитов смешанной этиологии в среднем приходилось 3,6%. Среди больных хроническим ГВ доля вирусных микстгепатитов выросла в 5,2 раза с ежегодным приростом в 11,8%. У пациентов с хроническим ГС доля больных ВГ смешанной этиологии была в 3,5 раза ниже, чем среди больных хроническим ГВ, однако темп ежегодного прироста был более выражен и составил 19,0%.

Анализ этиологической структуры среди больных смешанными формами ВГ выявил, что большинство (74,6%) пациентов имели ассоциацию вирусов ГВ и ГС (рис. 1). В 8,4% случаев обнаружено сочетание вирусов ГВ и гепатита D (ГD). Доля остальных комбинаций была незначительна (16,1%) и представле-

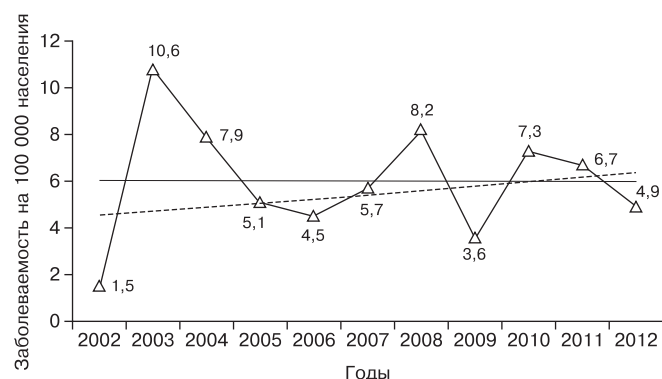


Рис. 2. Многолетняя динамика и эпидемическая тенденция заболеваемости микстгепатитами населения Перми, 2002–2012 гг. (на 100 000 населения).

на взаимодействием вирусов ГВ+ГС+ГD, ГВ+ГА, ГС+ГА, ГВ+ГD+ГА.

При расчете специальных показателей риска установлено, что вероятность возникновения вирусных микстгепатитов среди больных хроническими формами гепатитов в 3,8 раза выше, чем среди пациентов с острыми формами (RR = 3,8, Q = 0,6), что и определило дальнейшее эпидемиологическое исследование заболеваемости хроническими ВГ.

Среднемноголетний показатель заболеваемости хроническим ГВ в 1995–2012 гг. составил 33,6 на 100 000 населения с колебаниями от 20,9 в 1999 г. до 54,8 в 2012 г. Установлена многолетняя эпидемическая тенденция к росту. Ежегодный темп прироста составил 9,3%.

При хроническом ГС имела место аналогичная эпидемическая ситуация, однако среднемноголетний уровень заболеваемости и ежегодный темп прироста были соответственно в 2,2 и 2,9 раза выше относительно хронического ГВ ($p < 0,05$).

Многолетняя динамика заболеваемости вирусными микстгепатитами за 2002–2012 гг. характеризовалась неравномерностью распределения показателей по годам (рис. 2).

Минимальный показатель заболеваемости отмечен в 2002 г. – 1,5 на 100 000 населения. Максимальный уровень был выявлен в 2003 г. и составил 10,8 на 100 000 населения, что в 7,2 раза выше показателя предыдущего года ($p < 0,05$). В 2010 г. уровень заболеваемости микстгепатитами составил 7,3 на 100 000, превысив в 2,0 раза показатель 2009 г. ($p < 0,05$). В последующие годы наблюдалось снижение уровня заболеваемости, и в 2012 г. показатель составил 4,9 на 100 000 населения. Установлена многолетняя эпидемическая тенденция к росту заболеваемости микстгепатитами с ежегодным темпом прироста в 20,6%.

Из общего числа заболевших ВГ смешанной этиологии у каждого четвертого был обнаружен цирроз печени (23,8%). Формирование цирроза печени происходило в 3,7 раза чаще, чем при вирусном моногепатите В или С. В целом многолетняя динамика заболеваемости циррозом печени среди больных хроническими ВГ, в том числе смешанной этиологии, характеризовалась

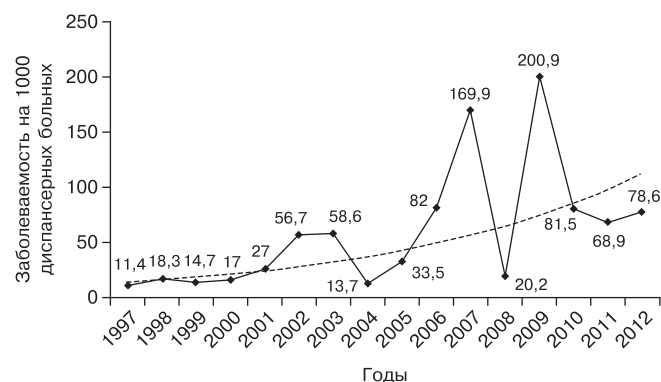


Рис. 3. Многолетняя динамика и эпидемическая тенденция заболеваемости циррозом печени среди населения Перми за 1997–2012 гг. (на 1000 диспансерных больных).

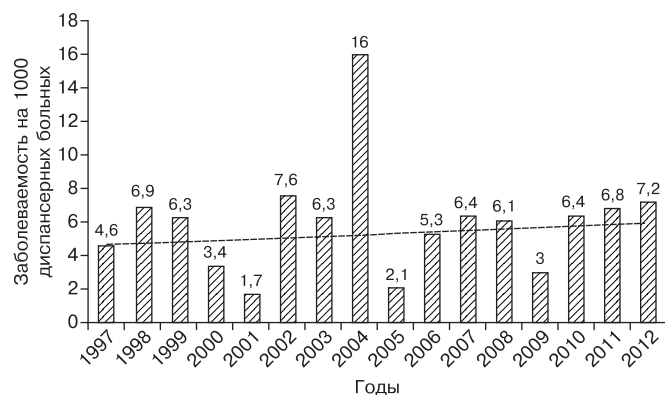


Рис. 4. Смертность больных хроническими формами ВГ в Перми за 1997–2012 гг. (на 1000 данного контингента).

выраженной тенденцией к росту (рис. 3). Ежегодный темп прироста за 1997–2012 гг. составил 36,8%.

Корреляционный анализ показателей заболеваемости ВГ смешанной этиологии и циррозом печени выявил прямую сильную связь ($r = +0,8$; $p < 0,001$) со сдвигом в 5 лет, что свидетельствует о том, что формирование цирроза печени при вирусных микстгепатитах происходит в среднем в течение 5 лет. Данный период формирования цирроза печени у больных ВГ смешанной этиологии был в 2,0 раза короче, чем при хроническом ГС, и в 3,6 раза – чем при хроническом ГВ. Вероятность развития цирроза печени была в 7,5 раза выше среди больных вирусными микстгепатитами в сравнении с пациентами с моногепатитом В или С ($Q = 0,8$). Вирусные микстгепатиты детерминировали развитие цирроза печени в 64,0% случаев ($R^2 = 0,64$).

Регрессионный анализ позволил установить, что рост заболеваемости вирусными микстгепатитами на 1,0 на 100 000 населения обусловил увеличение заболеваемости циррозом печени до 0,72 на 100 000. Так на модели крупного промышленного центра, такого как Пермь, это означает, что 100 новых случаев ВГ смешанной этиологии приводят к возникновению 72 случаев цирроза печени.

Показатель смертности за 1997–2012 гг. составил 6,0 на 1000 больных хроническими гепатитами, состоящих на диспансерном учете, с колебаниями от 1,7 в 2001 г. до 16,0 в 2004 г. (рис. 4). Многолетняя эпидемическая тенденция показателей смертельных исходов у больных хроническими ВГ характеризовалась выраженным ростом с ежегодным темпом прироста в 3,5%.

На вирусные микстгепатиты приходилась 1/4 случаев смертельных исходов среди больных хроническими ВГ, хотя заболеваемость ВГ смешанной этиологии по сравнению с заболеваемостью хроническими формами инфекций была в 14,4 раза ниже. Среди больных вирусными микстгепатитами смертельные случаи чаще регистрировались у пациентов с сочетанием вирусов ГВ + ГД (48,1%), тогда как при ассоциации вирусов ГВ+ГС данный исход наблюдался в 7,5% случаев.

Сопоставление заболеваемости ВГ смешанной этиологии и смертности среди больных ВГ (ГВ, ГС,

ГД и их сочетаний) выявило прямую, средней силы связь ($r = 0,5$; $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что смешанные формы ВГ являются фактором риска наступления смертельного исхода. Среди пациентов с ВГ смешанной этиологии вероятность смертельного исхода была в 25,0 раза выше, чем у больных с моногепатитом В или С ($RR = 25,0$, $Q = 0,9$).

Регрессионный анализ показал, что рост числа больных ВГ смешанной этиологии на 1,0 на 100 000 населения, обусловил увеличение количества смертельных исходов на 0,3 на 100 000 населения в целом. Применительно к населению Перми каждые 100 случаев вирусных микстгепатитов приводят к 30 смертельным исходам, тогда как при моноинфекциях этот показатель в 6,7 раза ниже при ХГС и в 8,5 раза – при ХГВ.

Заключение

ВГ смешанной этиологии характеризуются значительным хроническим потенциалом, высокой вероятностью развития цирроза печени (в 3,7 раза чаще, чем при моногепатите В или С) в течение короткого периода времени (5 лет относительно 10 при ХГС и 18 в случае ХГВ) и наступления смертельного исхода (в 25,0 раза выше, чем при вирусном моногепатите В или С).

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.И., Жебрун А.В., ред. Вирусные гепатиты Российской Федерации. Аналитический обзор. СПб.: ФБУН НИИ МЭ имени Пастера; 2011; вып. 8.
2. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов Г.В. СПб.: Фолиант; 2011.
3. Быстрова Т.Н., Ефимов Е.И., Арзыаев А.Н. Парентеральные вирусные гепатиты: этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика: Учебное пособие. Под общ. ред. В.В. Шкарина. Н. Новгород: НГМА; 2010.
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2003.

REFERENCES

1. Pokrovskiy V.I., Zhebrun A.B., eds. Virus hepatitis of the Russian Federation. State-of-the-art review. SPb.: FBUN NII ME named after Paster; 2011; the 8th release (in Russian).
2. Zhdanov K.V., Lobzin Y.V., Gusev D.A., Kozlov G.V. Virus hepatitis. Spb.: Foliant; 2011 (in Russian).
3. Bystrov T.N., Efimov E.I., Arzyaev A.N. Parenteral virus hepatitis: etiology, epidemiology, diagnostics, prevention: studies grant. Under a general edition of V.V. Shkarin. Nizhny Novgorod: NGMA; 2010. Words. terms (in Russian).
4. Shakhgildyan I.V., Mikhaylov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral virus hepatitis (epidemiology, diagnostics, prevention). M.: GOU VUNMTs MZ RF; 2003 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Павроз Ксения Андреевна, канд. мед. наук, ассистент каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: pavrozka@mail.ru; **Гальбрайт Раиса Борисовна**, канд. мед. наук, зав. гепатологическим ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», 614990, Пермь, Пушкина, 96, e-mail: gkib1@inbox.ru; **Тряслобова Марина Аркадьевна**, врач-эпидемиолог ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае", 614000, Пермь, Маршрутная, 5.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.371.036.8-053.2

И.В. Фельдблюм¹, М.Г. Меньшикова¹, Т.В. Данилина², И.А. Окунева¹, О.А. Перминова³, В.В. Семериков⁴, К.А. Павроз¹

ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ «ЭНЦЕВИР®» С УМЕНЬШЕННОЙ АНТИГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ 3–17 ЛЕТ ПО ЭКСТРЕННОЙ СХЕМЕ ВАКЦИНАЦИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: epidperm@mail.ru; ²Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-производственное объединение «Микроген» Минздрава России, 127473, Москва, 1-я Дубровская, 15, e-mail: www.microgen.ru; ³Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская детская клиническая больница № 5», 614066, Пермь, Советской Армии, 10, e-mail: permgdkp5@yandex.ru; ⁴ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614990, Пермь, Полевая, 2, e-mail: vadislavsemerikov@yandex.ru

В статье представлены результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, проведенного среди детей в возрасте от 3 до 17 лет, иммунизированных отечественной вакциной «ЭнцеВир®» с уменьшенной антигенной нагрузкой по экстренной схеме вакцинации с целью оценки ее реактогенности, безопасности и иммуногенности. Вакцина характеризуется низким профилем реактогенности, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью, не уступая зарубежной вакцине «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор».

Ключевые слова: вакцина «ЭнцеВир®» (0,25 мл), экстренная схема иммунизации, реактогенность, безопасность, иммуногенность

I. V. Feldblium¹, M. G. Menshikova¹, T. V. Danilina², I. A. Okuneva¹, O. A. Perminova³, V. V. Semerikov⁴, K. A. Pavroz¹

EVALUATION OF REACTOGENICITY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF DOMESTIC VACCINE "ENCEVIR" WITH A REDUCED ANTIGEN LOAD IN IMMUNIZATION OF CHILDREN 3-17 YEARS OLD ACCORDINGLY TO EMERGENCY VACCINATION PROTOCOL

¹State budgetary institution of higher education "Perm State Medical Academy named after acad. E. A. Wagner", 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Scientific Production Association "Microgen", 15, 1st Dubrovskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127473;

³Municipal children's clinical hospital № 5, 10, Sovetskoy Armii Str., Perm, Russian Federation, 614066; ⁴Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya Str., Perm, Russian Federation, 614990

The article presents the results of the open comparative randomized clinical study performed in children aged 3 to 17 years which were immunized with the Russian vaccine «EnceVir»® possessing the reduced antigenic load accordingly to emergency vaccination protocol. The aim of the study was to assess reactogenicity, safety and immunogenicity of the vaccine. The vaccine is characterized by a low reactogenicity profile, the high profile of safety, adequate immunogenicity, and it is not yielding to foreign vaccine «FSME-Immun Inject / Junior»

Key words: Vaccine «Encevir»® (0,25 ml), emergency vaccination protocol, reactogenicity, safety, immunogenicity

Клещевой энцефалит (КЭ) является одной из приоритетных проблем отечественного здравоохранения [1, 2]. Актуальность КЭ в Российской Федерации обусловлена высоким уровнем заболеваемости, тяжелым клиническим течением со стойкой потерей трудоспособности, высокими показателями летальности, значительными экономическим ущербом, а также вовлечением в эпидемический процесс детского населения. На долю детского населения в структуре заболевших КЭ в РФ в последние годы

приходилось до 15%, показатели заболеваемости детей практически не отличались от таковых среди взрослого населения, а на отдельных территориях дети болели чаще, чем взрослые [3]. Одной из основных мер профилактики КЭ является вакцинация населения, проживающего на эндемичных территориях [2, 3]. В РФ для иммунизации детей и взрослых против КЭ зарегистрированы 2 отечественных вакцины (вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов, Москва, и «ЭнцеВир» производства НПО «Вирион», Томск), а также 4 зарубежные («Энцепур взрослый» и «Энцепур детский» производства Новартис, Германия, и «ФСМЕ-ИММУН Джуниор», «ФСМЕ-ИММУН» производства Бакстер, Австрия)

Для корреспонденции: Фельдблюм Ирина Викторовна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПС и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26

вакцины [3]. Вакцины отечественного и зарубежного производства не имеют существенных различий ни по способу введения препарата, ни по схемам (плановая и экстренная) иммунизации, однако значительно различаются по величине прививочной дозы у детей [4, 5]. Отечественные вакцины вводят как взрослым, так и детям в дозе 0,5 мл. У зарубежных вакцин детская доза составляет 0,25 мл, что в 2 раза меньше, чем у взрослых. Для улучшения потребительских характеристик отечественных вакцин представляется важным снижение реактогенности вакцины при иммунизации детей за счет уменьшения прививочной дозы. Исходя из мирового опыта профилактики КЭ ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России разработал вакцину «ЭнцеВир[®]» для детей в возрасте 3–17 лет с уменьшенной антигенной нагрузкой (0,25 мл). Кроме того, в последние годы все чаще стала использоваться экстренная схема иммунизации, регламентированная инструкциями по применению вакцин.

В свете вышеизложенного целью настоящего исследования явилось изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины «ЭнцеВир[®]» с уменьшенной дозой (0,25 мл) при иммунизации детей от 3 до 17 лет по экстренной схеме иммунизации (0–14 дней).

Оценку реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины проводили в условиях открытого сравнительного клинического рандомизированного исследования, в котором приняли участие 86 детей в возрасте от 3 до 17 лет. Дети группы наблюдения ($n = 42$) были привиты вакциной «ЭнцеВир[®]» двукратно по экстренной схеме (0–14 дней). Дети группы сравнения ($n = 44$) получали вакцину «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» по аналогичной схеме иммунизации. Вакцины вводили внутримышечно (в дельтовидную мышцу), двукратно в дозе 0,25 мл.

Критериями включения в исследование явились: возраст от 3 до 17 лет включительно на момент вакцинации, отсутствие в анамнезе аллергических заболеваний и реакций на предшествующие прививки, перенесенного КЭ, иммунизации живыми вакцинами, хирургической или функциональной асплени, выраженных врожденных дефектов, а также серьезных острых и хронических заболеваний (лейкоз, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатиты В и С), применения иммуномодулирующих препаратов, иммуноглобулинов или препаратов крови, лечения глюкокортикоидами. Обязательным для включения в исследование было подписание письменного информированного согласия детей/родителей на участие в клиническом исследовании. Содержание антител против вируса КЭ в сыворотках крови до иммунизации не могло превышать 1:40. Дополнительными условиями участия девушек в исследовании явились отсутствие беременности и применение эффективных методов контрацепции за 30 дней до вакцинации и в течение двух месяцев после ее завершения.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию местных и системных поствакцинальных реакций,

степени их выраженности и продолжительности на основании активного наблюдения за привитыми через 20 мин, 2 ч, 6 ч и на 5-е сутки после вакцинации, а также по результатам ежедневных записей в дневниках самонаблюдения в течение 8 дней. Оценка выраженности местных реакций проводилась по величине гиперемии и отека (в мм) в месте введения препарата. Слабой реакцией считали гиперемию на участке диаметром до 50 мм или отек в месте инъекции до 25 мм в диаметре; средней – гиперемию диаметром более 50 мм или отек от 26 до 50 мм и сильной – отек более 50 мм и гиперемию более 80 мм. Системные реакции оценивались по степени повышения температуры тела и выраженности проявлений интоксикации (повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, боль в животе, тошнота). Температура от 37 до 37,5°C расценивалась как слабая реакция при отсутствии признаков интоксикации, от 37,6 до 38,5°C – средняя реакция при умеренно выраженных симптомах интоксикации, температура более 38,6°C – сильная реакция с выраженной интоксикацией организма.

Безопасность вакцины оценивалась по показателям общеклинических и биохимических анализов крови и общего анализа мочи в процессе иммунизации. Забор крови для исследования проводили до вакцинации, перед второй вакцинацией, через месяц и через 6 мес после второго введения препарата, забор мочи – до вакцинации, через 5 дней после первой вакцинации, перед второй вакцинацией и через месяц после двукратной иммунизации.

Иммуногенность вакцины оценивали путем определения в сыворотках крови привитых антител к вирусу КЭ до вакцинации, перед второй вакцинацией, через месяц после второй вакцинации и через 6 мес после законченного курса иммунизации с расчетом средней геометрической титра (СГТ), уровней сероконверсии и серопротекции. Определение антител в сыворотках крови исследуемых проводилось методом иммуноферментного анализа для выявления антител класса IgG к вирусу КЭ. Для постановки ИФА использовали тест-системы ВектоВКЭ – IgG. Исследование проводилось на базе ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ВЦ», Сергиев Посад. Уровень сероконверсии определяли по доле детей, у которых титр противоклещевых антител увеличился после иммунизации более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем. Уровень серопротекции оценивали по доле детей, у которых титр антител после вакцинации составлял 1:100 и выше.

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием методов параметрической статистики. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента, Фишера при $p < 0,05$.

Поствакцинальные реакции после двукратной иммунизации вакциной «ЭнцеВир[®]» (0,25 мл) были зарегистрированы у 9 детей, после вакцинации «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» – у 4 детей. Общее число поствакцинальных реакций, зарегистрированных у детей при иммунизации вакциной «ЭнцеВир[®]» (0,25 мл), составило $38,0 \pm 7,5\%$. В груп-

Таблица 1

Частота и характер поствакцинальных реакций у детей на введение вакцин «ЭнцеВир®» (0,25 мл) и «ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор» после двукратного введения препаратов по схеме 0–14 дней

Группа (количество добровольцев)	Количество зарегистрированных реакций после законченного курса вакцинации												Итого	
	местные реакции						системные реакции							
	слабые		средние		сильные		слабые		средние		сильные			
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Группа наблюдения (n = 42)	6	14,2 ± 5,4	2	4,8 ± 3,3	0	–	6	14,2 ± 5,4	2	4,8 ± 3,3	0	–	16	38,0 ± 7,5
Группа сравнения (n = 44)	1	2,3 ± 2,3	0	–	0	–	1	2,3 ± 2,3	2	4,5 ± 3,1	0	–	4	9,1 ± 5,1
Всего	7		2		–		7		4		0	–	20	23,3 ± 4,6

пе привитых вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» было зарегистрировано $9,1 \pm 5,1\%$ ($p < 0,05$) (табл. 1). В структуре поствакцинальных реакций как у детей, привитых вакциной «ЭнцеВир®» (0,25 мл), так и у детей иммунизированных вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» были зарегистрированы местные, и системные реакции. Следует обратить внимание на то, что достоверно большее количество поствакцинальных реакций было зарегистрировано на вакцину «ЭнцеВир®» (0,25 мл), представленных преимущественно слабой степенью выраженности, при этом наибольшее число поствакцинальных реакций слабой степени выраженности возникло на первую иммунизацию данной вакциной. Различий в клинических проявлениях поствакцинальных реакций в группах наблюдения и сравнения не выявлено. Местные реакции у детей группы наблюдения были представле-

ны болью в месте инъекции, гиперемией от 4 мм до 30 мм и отеком размером до 20 мм. Системные поствакцинальные реакции в этой группе детей были представлены головной болью, болью в животе, повышенной утомляемостью и повышением температуры до $38,3^{\circ}\text{C}$. В группе детей, привитых вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» местная реакция характеризовалась болезненностью в месте инъекции и гиперемией размером до 20 мм. Системные реакции, как и в группе детей, привитых вакциной «ЭнцеВир®» (0,25 мл), были представлены головной болью, головокружением, повышенной утомляемостью, повышенной температурой до $38,2^{\circ}\text{C}$. Все поствакцинальные реакции, как в группе наблюдения, так и группе сравнения купировались самостоятельно, без применения лечебных препаратов. Продолжительность поствакцинальных реакций колебалась от 1 до 3 сут.

Таблица 2

Клинические показатели общего анализа крови у детей при иммунизации вакцинами «ЭнцеВир®» (0,25 мл) и «ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор» по схеме 0–14 дней ($M \pm m$)

Группа	Показатель	Гемоглобин (120,0–175 г/л)	Эритроциты ($3,0\text{--}5,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$)	Лейкоциты ($4,0\text{--}5,6 \cdot 10^9/\text{л}$)	Палочкоядерные (0,0–6,0%)	Сегментоядерные (47,0–72,0%)	Эозинофилы (0,0–6,0%)	Лимфоциты (18,0–40,0%)	Моноциты (2,0–11,0%)	СОЭ (0,0–15,0 мм/ч)
Наблюдения (n = 42)	Фоновый уровень показателей	137,7 ± 1,0	4,2 ± 0,1	7,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	55,6 ± 1,1	1,8 ± 0,2	33,6 ± 1,1	5,8 ± 0,2	7,8 ± 1,0
	Перед второй вакцинацией	128,6 ± 1,2	4,1 ± 0,1	6,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	54,3 ± 1,4	1,6 ± 0,1	35,6 ± 1,2	5,6 ± 0,2	8,9 ± 1,1
	Через месяц после второй вакцинации	132,1 ± 1,4	4,3 ± 0,1	7,0 ± 0,2	0,9 ± 0,1	55,4 ± 0,8	2,0 ± 0,2	38,93 ± 1,0	5,2 ± 0,1	9,1 ± 0,6
Сравнения (n = 45)	Фоновый уровень показателей	133,0 ± 1,9	4,0 ± 0,1	8,2 ± 0,5	1,9 ± 0,1	59,1 ± 0,9	3,3 ± 0,3	36,6 ± 1,2	5,1 ± 0,1	8,2 ± 1,3
	Перед второй вакцинацией	128,7 ± 1,6	4,0 ± 0,1	8,5 ± 0,4	1,0 ± 0,1	55,8 ± 1,4	3,2 ± 0,3	37,8 ± 1,2	5,2 ± 0,2	11,4 ± 1,1
	Через месяц после второй вакцинации	129,9 ± 1,5	4,4 ± 0,1	8,2 ± 0,2	0,8 ± 0,1	52,9 ± 1,3	3,1 ± 0,3	37,1 ± 1,4	5,1 ± 0,1	10,8 ± 0,6

Примечание: Здесь и в табл. 3: в скобках – норма

Биохимические показатели крови у детей в динамике иммунизации вакцинами «ЭнцеВир®» (0,25 мл) и «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» по схеме 0–14 дней ($M \pm m$)

Показатель		Глюкоза (ммоль/л)	АЛТ (до 40,0 Ед/л)	АСТ (до 40,0 Ед/л)	Билирубин общий (до 20,0 мкм/л)
Группа наблюдения ($n = 42$)	Фоновый уровень показателей	5,1 ± 0,1	37,2 ± 1,6	26,8 ± 1,2	10,8 ± 1,1
	Перед второй вакцинацией	4,0 ± 0,1	33,4 ± 1,4	25,9 ± 1,3	10,2 ± 0,6
	Через месяц после второй вакцинации	4,6 ± 0,13	31,2 ± 1,3	25,9 ± 1,3	8,4 ± 0,4
Группа сравнения ($n = 44$)	Фоновый уровень показателей	4,8 ± 0,1	28,6 ± 2,2	28,6 ± 1,6	9,3 ± 0,9
	Перед второй вакцинацией	5,1 ± 0,1	29,4 ± 1,3	25,4 ± 1,2	8,8 ± 0,3
	Через месяц после второй вакцинации	5,0 ± 0,1	33,2 ± 1,0	28,7 ± 1,3	6,6 ± 0,2

Таблица 4

Показатели СГТ у детей при иммунизации вакцинами «ЭнцеВир®» (0,25 мл) и «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» по схеме 0–14 дней

Группа	Средняя геометрическая титра		
	перед второй вакцинацией	через месяц после второй вакцинации	через 6 мес после второй вакцинации
Наблюдения ($n = 42$)	949,9 (40–5120)	525,0 (320–5120)	905,0 (160–5120)
Сравнения ($n = 44$)	1026,6 (40–5120)	692,4 (160–10 240)	919,4 (160–10 240)

Таким образом, иммунизация детей от 3 до 17 лет вакциной «ЭнцеВир®» (0,25 мл) не сопровождалась развитием необычных явлений в поствакцинальном периоде, а возникшие слабовыраженные общие и местные реакции были кратковременны и не вызывали ухудшения состояния здоровья привитых, что свидетельствует о низкой реактогенности и хорошей переносимости вакцины.

Оценка показателей общего анализа крови в динамике иммунизации не выявила статистически достоверных различий как при вакцинации препаратом «ЭнцеВир®» (0,25 мл), так и при вакцинации «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор». Все показатели находились в пределах нормы (табл. 2).

При исследовании биохимических показателей крови в динамике вакцинации статистически достоверных различий исходных данных от результатов, полученных в процессе наблюдения после вакцинации, в обеих группах обнаружено не было (табл. 3). Все значения показателей находились в пределах нормы. Не выявлено в процессе иммунизации нарушений пигментного обмена (общий билирубин), ферментативной активности печени (АЛТ, АСТ), нарушений со стороны функции печени как в группе наблюдения, так и в группе сравнения.

В результате лабораторного исследования мочи подтверждена безопасность препарата «ЭнцеВир®» (0,25 мл) в динамике иммунизации: удельный вес, реакция мочи, число лейкоцитов и плоского эпителия находились в пределах нормы и не менялись в процессе иммунизации. В осадке мочи отсутствовали белок, эритроциты, цилиндры, соли, бактерии.

Таким образом, вакцина «ЭнцеВир®» (0,25 мл) хорошо переносится детьми и не отличается по пока-

зателям безопасности от зарубежной вакцины «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор».

Оценка иммуногенности вакцины «ЭнцеВир®» (0,25 мл) показала, что уровень серопротекции достиг максимальных значений, как и в группе сравнения, через 6 мес после второй вакцинации, когда все дети имели протективный уровень антител к ви-

русу КЭ. Не было выявлено достоверных различий и в уровнях серопротекции в обеих группах перед второй иммунизацией и через месяц после нее. Уровень сероконверсии в группе наблюдения перед второй вакцинацией составил $88,1 \pm 4,5\%$ против $88,6 \pm 4,8\%$ в группе сравнения ($p > 0,05$). Через месяц после второй иммунизации уровень сероконверсии в группе привитых вакциной «ЭнцеВир®» (0,25 мл) снизился до $78,6 \pm 6,3\%$ и достиг 100% через 6 мес после второй иммунизации. Аналогичная динамика показателя уровня сероконверсии была выявлена и у привитых вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» ($72,7 \pm 6,7$ и 100% соответственно).

СГТ на первое введение препарата в группе привитых вакциной «ЭнцеВир®» (0,25 мл) составила 949,9 (40–5120) и не имела достоверных различий с показателем в группе привитых вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» 1026,6 (40–5120) (табл. 4). Через месяц после вакцинации у детей как в группе наблюдения, так и в группе сравнения произошло достоверное снижение СГТ с последующим достоверным нарастанием через 6 мес после второй иммунизации ($p < 0,05$). СГТ после завершения комплекса иммунизации в группе привитых вакцинами «ЭнцеВир®» (0,25 мл) и «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» составила 905,0 (160–5120) и 919,4 (160–10 240), что свидетельствует о том, что иммуногенность вакцины «ЭнцеВир®» (0,25 мл) не уступает иммуногенности вакцины «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор».

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о низком профиле реактогенности, безопасности, и высокой иммуногенности вакцины «ЭнцеВир®» при иммунизации детей от 3 до 17 лет в дозе 0,25 мл, которая хорошо переносится и не отличается по показателям от зарубежной вакцины «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор».

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладыженская И.П. Вакцины, иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2007; 6: 30–6.
2. Прохорова О.Г., Романенко В.В., Злобин В.И. Сравнительная характеристика иммунологической активности вакцин клещевого энцефалита, используемых в ходе кампании массовой вакцинации населения Свердловской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2006; 4 (29): 33–6.
3. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры его профилактики в Российской Федерации. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 8–10.
4. Heinz F.X. et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. Vaccine. 2007; 25: 7559–67.
5. Pwllabauer E.M. et al. Comparison of immunogenicity and safety between two pediatric TBE vaccines. Vaccine. 2010; 28: 4680–5.

REFERENCES

1. Vorob'eva M.S., Rasshhepkina M.N., Ladyzhenskaja I.P. Vaccines, immunoglobulins and test systems for the diagnosis and prevention of tick-borne encephalitis. Voprosy virusologii. 2007; 6: 30–6 (in Russian).
2. Prohorova O.G., Romanenko V.V., Zlobin V.I. Comparative characteristics of the immunological activity of tick-borne encephalitis vaccines used during the mass vaccination campaign in Sverdlovsk region. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2006; 4 (29): 33–6 (in Russian).
3. Onishhenko G.G., Fedorov Ju.M., Paksina N.D. Surveillance

for tick-borne encephalitis virus and its prevention measures in the Russian Federation. Voprosy virusologii. 2007; 5: 8–10 (in Russian).

4. Heinz F.X. et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. Vaccine. 2007; 25: 7559–67.
5. Pwllabauer E.M. et al. Comparison of immunogenicity and safety between two pediatric TBE vaccines. Vaccine. 2010; 28: 4680–5.

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах.

Меньшикова Марина Геннадьевна, канд. мед. наук, доцент каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26; **Данилина Татьяна Викторовна**, начальник отдела клинических исследований ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, Москва; **Окунева Ирина Александровна** – ассистент каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26; **Перминова Ольга Алексеевна**, канд. мед. наук, зам. гл. врача МУЗ «Городская детская клиническая больница № 5», 614066, Пермь, Советской Армии, 10; **Семериков Вадислав Васильевич**, доктор мед. наук, проф. каф. экстремальной медицины и товароведения ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, 614990, Пермь, Полевая, 2; **Павроз Ксения Андреевна**, канд. мед. наук, ассистент каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26.

Уважаемые читатели!

Приглашаем Вас посетить сайт издательства "Медицина" в Интернете

Наш адрес:

WWW.medlit.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Н.Н. ВОРОБЬЕВА, Э.С. ИВАНОВА, 2013

УДК 615.281.8.03:616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064].036.8

Н.Н. Воробьева¹, Э.С. Иванова²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИРЕТРОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА КЛАССА НИОТ В МОНОТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: infect-perm@mail.ru; ²Государственное казенное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, Свйазева, 21, e-mail: ivanova@mail.ru

Эффективность отечественного препарата «Фосфазид» была доказана при проведении ретроспективного анализа клинического случая монотерапии 28-летней женщины с ВИЧ-инфекцией. Фосфазид был назначен после достижения вирусологического и иммунологического эффекта применения комбинированных схем антиретровирусной терапии. Проводилось наблюдение за динамикой CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузкой РНК ВИЧ каждые 3 мес в течение 372 нед. Стойкое снижение ВН РНК ВИЧ и удержание ее на уровне менее 3,79 log₁₀ в сочетании с положительным клиническим эффектом – отсутствие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития оппортунистических заболеваний, стабильным уровнем CD4-лимфоцитов > 500 клеток/мкл можно рассматривать в качестве положительного результата монотерапии фосфазидом.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, монотерапия, фосфазид

N. N. Vorobiova¹, E. S. Ivanova²

PROSPECTS OF THE USE OF PHOSPHAZIDE IN THE SCHEDULES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION

¹Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990; ²Perm Regional Centre of Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, 21, Sviyazev, Perm, Russian Federation, 614088

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of triple antiretroviral therapy, including domestic product Phosphazide in 18 HIV-infected patients during 48 weeks. There was determined the dynamics of the clinical manifestations of the disease, the parameters of viral load and CD4 lymphocytes before antiretroviral therapy (ART), and 4, 12, 24, 36 and 48 weeks after its use. The study showed high virological and sufficient immunologic efficacy of this schedule.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, Phosphazide

Более 5 млн ВИЧ-1-инфицированных во всем мире в настоящее время получают антиретровирусную терапию (АРВТ) [1], что в целом приводит к сокращению роста заболеваемости и смертности. Золотым стандартом лечения ВИЧ-инфекции является АРВТ, когда пациенту одновременно назначают не менее трех антиретровирусных препаратов [2]. Применяя различные схемы терапии можно добиться контролируемого течения заболевания, вследствие чего, несмотря на невозможность полного излечения, удастся остановить прогрессирование болезни, предотвратить развитие вторичных заболеваний, увеличить качество и продолжительность жизни пациента.

АРВТ включает применение препарата класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитора протеазы (ИП) и двух препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), что является мощным,

безопасным и относительно недорогим режимом терапии. Несмотря на терапевтический успех АРВТ и появление новых классов лекарств, проблемы остаются. Невозможность регулярного мониторинга вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 способствует развитию резистентности к НИОТ.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует упрощение подходов к лечению заболевания [1]. Имеются данные успешного применения режима монотерапии [3] лопинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром (класс ИП), проводимой после использования комбинации препаратов классов НИОТ и ННИОТ и достижения неопределяемой вирусной нагрузки. При этом доказано, что эффективность лечения ИП сравнима с эффективностью АРВТ. Исследования KaLMO, Monarc (2006) показывают, что монотерапия лопинавиром/ритонавиром не уступает классической тройной терапии у больных со стойкой длительной вирусной супрессией. Наряду с этим, у пациентов, начавших лечение с монотерапии лопинавиром/ритонавиром, не всегда была подавлена вирусная нагрузка [4]. В то же время на фоне трехлетнего лечения дарунавиром/ритонавиром была выявлена вирусологическая неудача [5], что в дальнейшем затрудняет

Для корреспонденции: Воробьева Наталья Николаевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России», 614990, Пермь, Петропавловская, 26

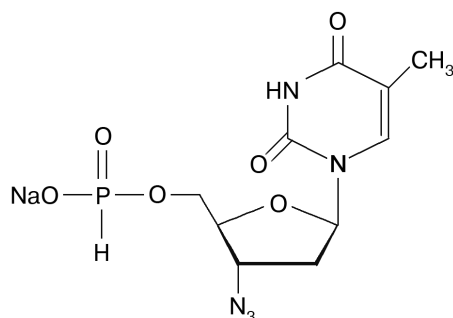


Рис. 1. Формула фосфазида.

оценку эффективности и профиля безопасности этих лекарственных средств [7]. В отличие от комбинированных схем лечения применение препаратов в виде монотерапии не предотвращает проникновение их в вирусные резервуары – генитальный тракт и центральную нервную систему – и репликацию вируса [3].

Появились новые данные о монотерапии ВИЧ-инфекции зидовудином (3'-азидо-3'-дезокситимидин, AZT) (класс НИОТ) – первым противовирусным препаратом, одобренным в США [8]. Однако зидовудин уже через 2 года вызывает развитие резистентности [9] и лишь частично подавляет вирусную нагрузку. Имеются данные о применении в виде монотерапии пока единственного оригинального (не имеющего зарубежных аналогов) антиретровирусного препарата «Фосфазид» [6].

Первый оригинальный отечественный анти-ВИЧ препарат «Фосфазид» (никавир; 5'-Н-фосфонат-3'-азидо-3'-дезокситимидин, натриевая соль, F-AZT) (класс НИОТ), синтезированный на основе зидовудина в 1999 г., является нуклеотидным аналогом тимидина и, конкурируя с ним в виде трифосфата, блокирует ключевой процесс репликации ретровирусов – обратную транскрипцию, на чем и основан терапевтический эффект по снижению концентрации ВИЧ в крови пациента [10, 11]. Фосфазид имеет следующую формулу (рис. 1).

В медицинской практике фосфазид относится к классу малотоксичных веществ, применяется в таблетках по 0,2 и 0,4 г белого или белого с отчетливым желтоватым оттенком цвета, без запаха, горьковатого вкуса, хорошо растворимых в воде. В исследованиях на животных (в 10, 20 и 30 раз превышающих терапевтические дозы для человека) препарат не вызывает токсического действия, не обладает тератогенным, мутагенным, ДНК-повреждающим, канцерогенным и аллергизирующим действиями.

Фосфазид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Продолжительность среднего времени удержания его в организме составляет 4,83 ч против 1,82 ч для зидовудина. Поэтому можно рекомендовать более

редкий прием таблеток фосфазида по сравнению с капсулами зидовудина. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, обнаруживаясь в спинно-мозговой жидкости в концентрации, составляющей 15–64% исходной дозы, и через плаценту, вследствие чего уровень его в крови пуповины сопоставим с таковым в крови матери. Метаболизм препарата происходит в печени с образованием глюкоронида, который выводится из организма почками с мочой [12, 13].

Положительный терапевтический эффект фосфазида (снижение вирусной нагрузки, восстановление иммунного статуса и снижение угрозы развития оппортунистических заболеваний) носит устойчивый характер. Препарат хорошо переносится. Обычные для других антиретровирусных средств побочные явления, такие как тошнота, рвота, головные боли, диарея, миалгия, анемия, тромбоцитопения, нейтропения в значительно меньшей степени выражены у пациентов на протяжении всего времени лечения фосфазидом.

Настоящее наблюдение клинического случая длительной монотерапии фосфазидом выполнено на базе Государственного казенного учреждения здравоохранения «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и основано на оценке эпидемиологических данных, результатов клинического и лабораторного обследования ВИЧ-инфицированной пациентки.

Целью исследования стал анализ динамики клинической картины, иммунологических и вирусологических показателей длительной (372 нед) монотерапии фосфазидом ВИЧ-инфицированной пациентки.

Описание клинического случая

Пациентка О., 28 лет, заразилась ВИЧ-инфекцией при переливании ВИЧ⁺-плазмы крови после кесарева сечения в 2001 г. Через 3 нед после трансфузии у нее повысилась температура до субфебрильных цифр, сопровождающаяся слабостью и недомоганием. При объективном осмотре на коже спины, груди и верхних конечностей выявлена сыпь типа крапивницы. В результате проведенного обследования в реакции иммунного блота (тест-система

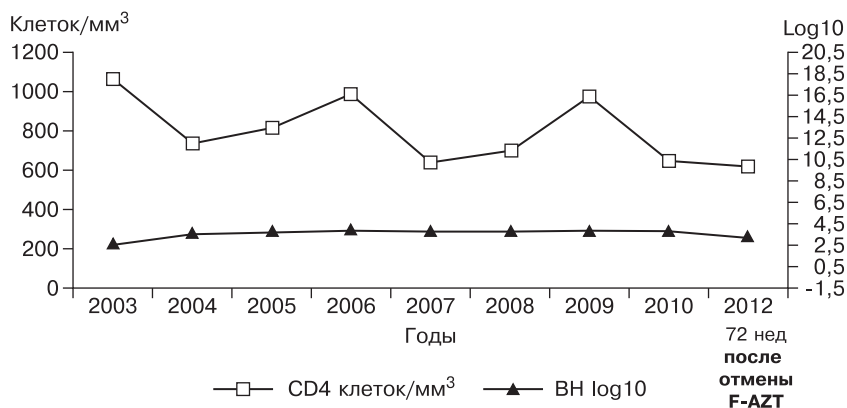


Рис. 2. Динамика иммунологических и вирусологических показателей длительной монотерапии фосфазидом ВИЧ-инфицированной пациентки.

NEW LAV BLOT 1E 0204) были выявлены антитела к белкам ВИЧ-1: gp160, gp120, p68/52, p55, gp41, p34, p25, p18, что позволило установить диагноз ВИЧ-инфекции. В дальнейшем с учетом высокой вирусной нагрузки (312 000 копий в 1 мл крови), клинических проявлений (персистирующая генерализованная лимфаденопатия, субфебрильная температура) пациентке была назначена антиретровирусная терапия по схеме ЗНИОТ +ННИОТ, включающая комбивир (AZT, зидовудин+ЗТС, эпивир)+вираму (NVP, невирапин) в стандартных дозировках.

Через 10 дней после начала АРВТ у пациентки развилась аллергическая реакция на применяемые препараты в виде повышения температуры до 38°C, кожной сыпи. Схема лечения была изменена на комбивир + эфавиренз (EFV, сустива). Через месяц из-за непереносимости препаратов (выраженные диспепсические явления) ей была назначена новая комбинация: диданозин (ddi, видекс)+ставудин (d4Т, зерит)+эфавиренз. Лечение оказалось эффективным: через 4 нед вирусная нагрузка (ВН) РНК ВИЧ составила менее 400 копий в 1 мл крови (порог чувствительности тест-системы), а уровень CD4-лимфоцитов – 1070 клеток в 1 мкл крови.

Через 48 нед АРВТ у пациентки развилась периферическая полинейропатия нижних конечностей, после чего схема комбинированной терапии на фоне достигнутой вирусологической эффективности была заменена на монотерапию фосфазидом в дозе 0,2 г по 2 таблетки дважды в сутки, которую пациентка принимала в течение 372 нед. В дальнейшем лечение было отменено по желанию пациентки. В течение всего периода наблюдения оценка лечения проводилась по клиническим, вирусологическим и иммунологическим критериям.

На протяжении монотерапии ВН РНК ВИЧ удерживалась на уровне менее $3,79 \log_{10}$ (диапазон $2,6-3,88 \log_{10}$) и оставалась таковой после отмены препарата через 72 нед – $3,18 \log_{10}$ (рис. 2).

Оценка иммунологической эффективности была проведена с учетом динамики CD4-лимфоцитов. В течение лечения фосфазидом и последующих трех лет после его отмены количество CD4-лимфоцитов сохранялось более 500 клеток в 1 мкл крови, что предотвратило прогрессирование ВИЧ-инфекции, развитие оппортунистических заболеваний и назначение дополнительных лекарственных средств для их профилактики.

Заключение

Раннее выявление ВИЧ-инфекции и своевременное назначение АРВТ являются необходимым условием длительной и эффективной терапии. Стойкое снижение ВН РНК ВИЧ и удержание ее на уровне менее $3,79 \log_{10}$ в сочетании с положительным клиническим эффектом – отсутствие симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития оппортунистических заболеваний, стабильным уровнем CD4-лимфоцитов > 500 клеток в 1 мкл крови можно рассматривать в качестве положительного результата монотерапии фосфазидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartlett J.A., Ribaldo H.J., Wallis C.L. et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy after virologic failure of first-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS*. 2012; 26 (11): 1345–54. doi: 10.1097/QAD.0b013e328353b066.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. "Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией". Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 6 (прил.): 1–48.
3. Pulido F., Arribas J.R., Delgado R. et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008; 22 (2): F1–9.
4. Brinkman K., Hofstede H., Burger D.M., Smeitink J.A., Koopmans P.P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998; 12: 1735–44.
5. Weerawat Manosuth, Supeda Thongyen, Samruay Nilkamhang. Long-term treatment outcomes of ritonavir-boosted lopinavir monotherapy among HIV-infected patients who experienced NRTI and NNRTI failure. *AIDS Res Ther*. 2012; 9: 8. Published online 2012 March 13. doi: 10.1186/1742-6405-9-8. PMID: PMC3317876.
6. Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Gankina N.Ju. Application Phosphazide in the antiretroviral therapy. *Infect. Dis*. 2011; 9 (4): 64–9.
7. Geretti A.M., Arribas J.R., Lathouwers E. et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials*. 2013; 14 (1): 45–50. doi:10.1410/hct1401-45.
8. Brehm J.H., Scott Y., Koontz D.L. et al. Zidovudine (AZT) Monotherapy Selects for the A360V Mutation in the Connection Domain of HIV-1 Reverse Transcriptase. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e31558. Published online 2012 February 21. doi: 10.1371/journal.pone.0031558. PMID: PMC3283647.
9. Lander B.A., Kemp S.D. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*. 1989; 246: 1155–8.
10. Сизова Н.В., Губа З.В., Торопов С.Ю., Захарова Н.Г., Рахманова А.Г. Фосфазид – отечественный препарат для лечения ВИЧ-инфекции. Второе рождение. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012; 4 (2): 45–53.
11. Пантелеев А.М., Голиусова М.Ю., Кабанова В.И. Результаты применения фосфазид (никавира) у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010; 2 (2): 75–9.
12. Иванова Э., Шмагель Н., Воробьева Н. Никавир в режимах химиопрофилактики вертикального пути передачи. Понимание ВИЧ/СПИД по ведению и лечению. В кн.: Файсон Ханания Касенга, ред. Пандемия в 21 веке. Хорватия; 2011: 125–48.
13. Иванова Э. Эффективность фосфазид в антиретровирусной терапии. В кн.: Материалы XVIII Международной конференции по СПИДу. Вена; 2010. Abstr. THPE0110.

REFERENCES

1. Bartlett J.A., Ribaldo H.J., Wallis C.L. et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy after virologic failure of first-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS*. 2012; 26 (11): 1345–54. doi: 10.1097/QAD.0b013e328353b066.
2. Pokrovskij V.V., Jurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Minutes of regular check-up and treatment of patients with HIV infection. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012; 6: 1–48.
3. Pulido F., Arribas J.R., Delgado R. et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008; 22 (2): F1–9.
4. Brinkman K., Hofstede H., Burger D.M., Smeitink J.A., Koopmans P.P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998; 12: 1735–44.
5. Weerawat Manosuth, Supeda Thongyen, Samruay Nilkamhang. Long-term treatment outcomes of ritonavir-boosted lopinavir monotherapy among HIV-infected patients who experienced

- NRTI and NNRTI failure. *AIDS Res Ther.* 2012; 9: 8. Published online 2012 March 13. doi: 10.1186/1742-6405-9-8. PMID: PMC3317876.
6. Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Gankina N.Ju. Application Phosphazide in the antiretroviral therapy. *Infect. Dis.* 2011; 9 (4): 64–9.
 7. Geretti A.M., Arribas J.R., Lathouwers E. et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials.* 2013; 14 (1): 45–50. doi:10.1410/hct1401-45.
 8. Brehm J.H., Scott Y., Koontz D.L. et al. Zidovudine (AZT) Monotherapy Selects for the A360V Mutation in the Connection Domain of HIV-1 Reverse Transcriptase. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e31558. Published online 2012 February 21. doi: 10.1371/journal.pone.0031558. PMID: PMC3283647.
 9. Lander B.A., Kemp S.D. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science.* 1989; 246: 1155–8.
 10. Sizova N.V., Guba Z.V., Toropov S.Je., Zaharova N.G., Rahmanova A.G. Phosphazide – domestic product for the treatment of HIV infection. The second birth. *HIV infection and immunosuppression.* 2012; 4 (2): 45–53.
 11. Panteleyev A.M., Goliusova M.Yu., Kabanova V.I. The results of phosphazide (nicavir) use in HIV patients co infected with TB. *AIV infection and immunosuppression.* 2010; 2 (2): 75–9.
 12. Ivanova E., Shmagel N., Vorobeva N. Nikavir in Chemoprevention Regimens of Vertical HIV Transmission. *Understanding HIV/AIDS Management and Care.* In: Ed. by Fyson Hanania Kasenga. *Pandemic Approaches in the 21st Century.* Croatia; 2011: 125–48.
 13. Ivanova E. Efficiency of phosphazide in the antiretroviral therapy patterns. *AIDS 2010. XVIII International AIDS conference.* Vienna; 2010. Abstr. THPE0110.

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах:

Иванова Эльвира Сергеевна, канд. мед. наук, зав. отделом лечебной помощи ГКУЗ ПК "Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями", 614088, Пермь, Связьева, 21.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.94-053.31

Л.Г. Кудрявцева¹, Н.Г. Зуева², В.И. Сергеевнин³

ПЕЙЗАЖ И ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ОТ НОВОРОЖДЕННЫХ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА

¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: kudryavcevalg@mail.ru; ²ГБУЗ Пермского края ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, 614990, Пермь, Пушкина, 85; ³ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская 26, e-mail: victor-sergevnin@mail.ru

В течение первого года функционирования перинатального центра отмечен выраженный рост частоты выделения Pseudomonas aeruginosa от детей отделений реанимации и интенсивной терапии и связанных с ним отделений патологии новорожденных.

Ключевые слова: перинатальный центр, новорожденные, возбудители гнойно-септических инфекций, пейзаж, частота выделения

L. G. Kudryavtseva¹, N. G. Zueva², V. I. Sergevnin³

LANDSCAPE AND ISOLATION RATE OF SEPTIC-PURULENT NOSOCOMIAL INFECTIONS IN INFANTS DURING THE FIRST YEAR OF FUNCTIONING OF THE PERINATAL CENTER

¹The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare in the Perm Krai, 50, Kuybysheva Str., Perm, Russian Federation, 614016; ²Perm Krai clinical hospital, 85, Pushkin Str., Perm, Russia, 614990; ³Perm State Medical Academy named after Acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614990

During the first year of functioning of the Perinatal center there was detected the sharp increase in the isolation rate of Pseudomonas aeruginosa in infants in resuscitation and intensive care units and related departments of neonatal pathology.

Key words: Perinatal Center, newborns, the pathogens septic infections, landscape, frequency allocation

Для корреспонденции: Кудрявцева Лариса Геннадьевна, гл. специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю, 614016, Пермь, Куйбышева, 50, e-mail: kudryavcevalg@mail.ru

Заболеваемость внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями (ГСИ) в акушерских стационарах нередко связана с циркуляцией госпитальных штаммов возбудителей, обладающих целым рядом биологических свойств, способствующих

Микроорганизмы, выделенные от новорожденных ПЦ

Микроорганизм	ОН (n = 196)			ОПН (n = 258)			ОРИТ (n = 456)		
	количество штаммов		частота выделения на 100 обследованных	количество штаммов		частота выделения на 100 обследованных	количество штаммов		частота выделения на 100 обследованных
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Acinobacter spp.	4	2,3 ± 1,3	2,1 ± 1,01	8	2,2 ± 0,7	3,1 ± 1,0	11	0,9 ± 0,2	2,4 ± 0,7
Enterobacter cloacae	8	4,6 ± 1,5	4,1 ± 1,4	35	9,4 ± 1,5	13,5 ± 2,1	237	20,5 ± 1,2	51,9 ± 2,3
Escherichia coli	2	1,2 ± 0,8	1,1 ± 0,7	9	2,4 ± 0,7	3,5 ± 1,1	31	2,7 ± 0,4	6,8 ± 1,2
Klebsiella pneumonia	1	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,5	5	1,3 ± 0,6	2,0 ± 0,9	12	1 ± 0,3	2,6 ± 0,7
Pseudomonas aeruginosa	1	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,5	37	9,9 ± 1,5	14,3 ± 2,2	126	10,8 ± 1,0	27,6 ± 2,1
Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	10	2,7 ± 0,8	3,9 ± 1,2	50	4,3 ± 0,6	10,9 ± 1,4
Всего грамотрицательных ...	16	9,2 ± 2,1	8,1 ± 1,9	104	28,0 ± 2,3	40,3 ± 3,0	467	40,4 ± 1,4	102,4 ± 14,1
Staphylococcus aureus	35	20,0 ± 3,0	17,8 ± 2,7	12	3,2 ± 0,9	4,6 ± 1,3	25	2,2 ± 0,4	5,5 ± 1,1
КОС: в том числе	107	61,1 ± 3,6	54,6 ± 3,5	165	44,3 ± 2,5	64,0 ± 2,9	491	42,5 ± 1,4	107,6 ± 14,5
S. cohnii urealyticus	69	39,4 ± 3,7	35,2 ± 3,4	64	17,2 ± 1,9	24,8 ± 2,7	221	19,1 ± 1,1	48,4 ± 2,3
S. epidermidis	6	3,4 ± 1,3	3,1 ± 1,2	2	0,5 ± 0,3	0,7 ± 0,5	19	1,6 ± 0,3	4,1 ± 0,9
S. haemolyticus	31	17,7 ± 0,9	15,8 ± 2,5	93	25,0 ± 2,2	36,0 ± 3,0	233	20,1 ± 1,2	51 ± 2,3
S. warneri	1	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,5	6	1,6 ± 0,6	2,3 ± 0,9	18	1,5 ± 0,3	3,9 ± 0,8
Streptococcus spp.	2	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,7	40	10,7 ± 1,6	15,5 ± 2,2	32	2,7 ± 0,5	7,0 ± 1,2
прочие КОС	1	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,5	4	1,1 ± 0,5	1,5 ± 0,7	0	0	0
Enterococcus spp.: в том числе	13	7,4 ± 1,9	6,6 ± 1,7	47	12,6 ± 1,7	18,2 ± 2,4	123	10,6 ± 0,9	26,9 ± 1,4
Enterococcus faecalis	3	1,7 ± 0,9	1,5 ± 0,9	22	6,0 ± 1,2	8,5 ± 3,0	34	2,9 ± 0,5	7,5 ± 1,2
Enterococcus faecium	10	5,7 ± 1,7	5,1 ± 0,5	25	6,7 ± 1,3	9,7 ± 1,8	89	7,7 ± 0,8	19,5 ± 1,8
прочие грамположительные	1	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,5	4	1,1 ± 0,5	1,5 ± 0,7	10	0,8 ± 0,3	2,2 ± 0,7
Всего грамположительных ...	158	90,2 ± 2,2	80,6 ± 2,8	268	72,0 ± 2,3	103,8 ± 18,9	681	58,9 ± 1,4	149,3 ± 16
Candida spp.	1	0,6 ± 0,6	0,5	0	0	0	7	0,6 ± 0,2	1,5 ± 0,5
Итого ...	175	100	89,3 ± 2,2	372	100	144,1 ± 21,8	1155	100	253,3 ± 20,0

щих адаптации микроорганизмов к экологическим условиям больничной среды [1, 2]. К типичным признакам госпитальных штаммов (клонов) микроорганизмов относят резистентность к антимикробным препаратам (антибиотикам, дезинфектантам, антисептикам), повышенную вирулентность и устойчивость во внешней среде [1, 3]. В то же время установлено, что формирование госпитального штамма сопровождается усилением колонизационных свойств возбудителя, что проявляется увеличением частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) от новорожденных [4]. Следовательно, динамическое изучение частоты колонизации новорожденных отдельными видами возбудителей ГСИ в условиях акушерского стационара может способствовать выявлению признаков появления госпитального штамма микроорганизмов.

Целью настоящей работы явился анализ частоты и пейзажа возбудителей ГСИ, выделенных от новорожденных, в течение первого года функционирования перинатального центра.

Работа выполнена на базе введенного в эксплуатацию с 2012 г. перинатального центра (ПЦ), в составе которого имеется родильное отделение, включающее отделение новорожденных (ОН), два отделения патологии новорожденных (ОПН) и отделение реанимации

и интенсивной терапии (ОРИТ). В ОРИТ поступают новорожденные из акушерских стационаров региона. При поступлении у них бактериологически исследуют смыв из зева, промывные воды бронхов, а также кровь (если масса тела менее 1000 г). После ОРИТ дети переводятся в ОПН (второй этап выхаживания), где обязательно исследуют смыв из зева. Во всех отделениях, помимо этого, при наличии признаков ГСИ у новорожденных осуществляется исследование материала соответствующих биотопов (отделяемое конъюнктивы, моча, кровь, смыв с кожи, смыв из зева).

Были проанализированы результаты микробиологического обследования новорожденных в период первого года функционирования ПЦ – с января по декабрь 2012 г. Учитывали результаты только тех бактериологических исследований, которые были проведены при поступлении ребенка в то или иное отделение. В разработку вошло обследование 910 новорожденных, из них 456 человек составили пациенты ОРИТ, 258 – дети ОПН и 196 – дети ОН. Показатель частоты выделения штаммов каждого вида микроорганизмов рассчитывали как число выделенных культур на 100 обследованных. Общий показатель частоты выделения штаммов микроорганизмов определяли как количество выделенных возбудителей на 100 обследованных. Оценку достоверности

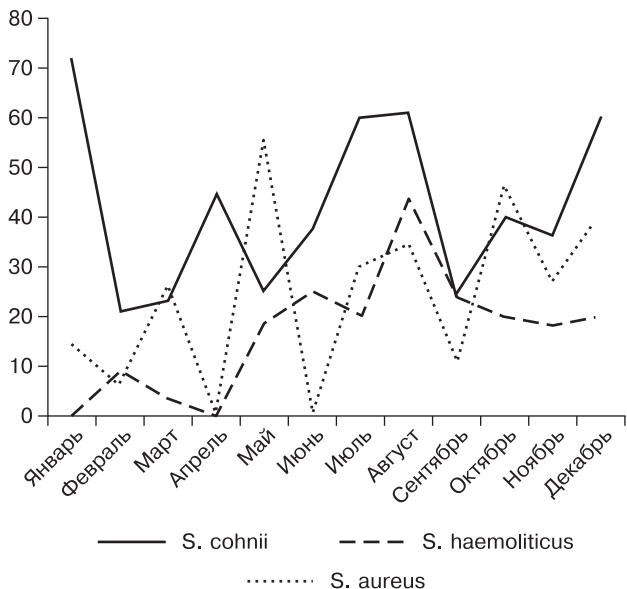


Рис. 1. Помесячная динамика частоты выделения ведущих микроорганизмов от детей в ОН (на 100 обследованных).

различий показателей проводили путем расчета критерия соответствия χ^2 . Условием статистической значимости было принято значение величины $p < 0,05$.

В целом за год от новорожденных было изолировано 1702 штамма микроорганизмов, в том числе в ОН – 175 штаммов, в ОПН – 372, в ОРИТ – 1155. Частота выделения возбудителей ГСИ в ОН и ОПН составила $89,3 \pm 2,2$ и $144,1 \pm 21,8$ на 100 обследованных соответственно, в ОРИТ – $253,3 \pm 20,3$, т. е. в 1,75 и 2,8 раза выше ($p < 0,05$). Эти различия могут быть связаны не только с разным объемом лабораторного обследования, но и с неодинаковой интенсивностью колонизации возбудителями ГСИ новорожденных разных отделений.

В структуре микроорганизмов, изолированных от новорожденных, ведущую роль играли грамположительные бактерии, доля которых оказалась равной $65,0 \pm 1,2\%$ (см. таблицу). Грамотрицательная микрофлора составила $34,5 \pm 1,1\%$, дрожжевые грибы рода *Candida* – $0,5 \pm 1,7\%$. Преобладали *Enterobacter cloacae* ($16,4 \pm 0,9\%$), *Pseudomonas aeruginosa* ($9,6 \pm 0,7\%$), *Staphylococcus cohnii* ($20,7 \pm 1,0\%$), *Staphylococcus haemolyticus* ($20,9 \pm 1,0\%$) и *Enterococcus faecium* ($7,3 \pm 0,6\%$).

Среди бактерий, колонизировавших конъюнктиву, доминировали *S. cohnii* ($38,3 \pm 12,1\%$), зев – *S. haemolyticus* ($22,0 \pm 1,4\%$), нижние дыхательные пути – *P. aeruginosa* ($36,0 \pm 4,8\%$), мочевыводящие пути – *E. faecium* ($17,9 \pm 7,1\%$), кожу – *S. cohnii* ($38,6 \pm 3,3\%$), кровь – *S. cohnii* ($40,0 \pm 9,7\%$).

Сравнение частоты микробной колонизации и пейзажа микроорганизмов, изолированных от детей разных отделений, выявило существенные различия. В ОН среди обнаруженных возбудителей преобладали *S. cohnii* ($35,2 \pm 3,4\%$), *S. aureus* ($17,8 \pm 2,7\%$) и *S. haemolyticus* ($15,8 \pm 15,8\%$). В ОПН доминировали *S. haemolyticus* ($36,0 \pm 3,0\%$), *S. cohnii* ($24,8 \pm 2,7\%$).

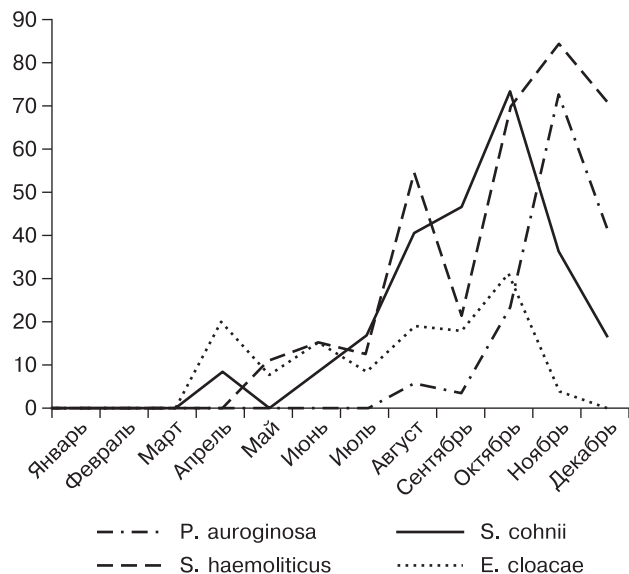


Рис. 2. Помесячная динамика частоты выделения ведущих микроорганизмов от детей в ОПН (на 100 обследованных).

В ОРИТ наряду с *S. cohnii* ($48,4 \pm 2,3\%$) и *S. haemolyticus* ($51,0 \pm 2,3\%$) значительной оказалась доля *E. cloacae* ($51,9 \pm 2,3\%$) и *P. aeruginosa* ($27,6 \pm 2,1\%$). При этом частота выделения *E. cloacae* в ОРИТ ($51,9 \pm 2,3\%$) была в 12,6 раза выше, чем в ОН ($4,1 \pm 1,4\%$), и в 3,8 раза выше, чем в ОПН ($13,5 \pm 2,1\%$). Аналогична ситуация и в отношении *P. aeruginosa*. Превышение показателя высеваемости этого микроорганизма в ОРИТ ($27,6 \pm 2,1\%$) по сравнению с ОН ($0,5 \pm 0,5\%$) составило 55,2 раза по сравнению с ОПН ($14,3 \pm 2,2\%$) – 1,9 раза ($p < 0,05$ в обоих случаях).

В течение года пейзаж возбудителей ГСИ среди новорожденных ПЦ расширился. Если в начале года

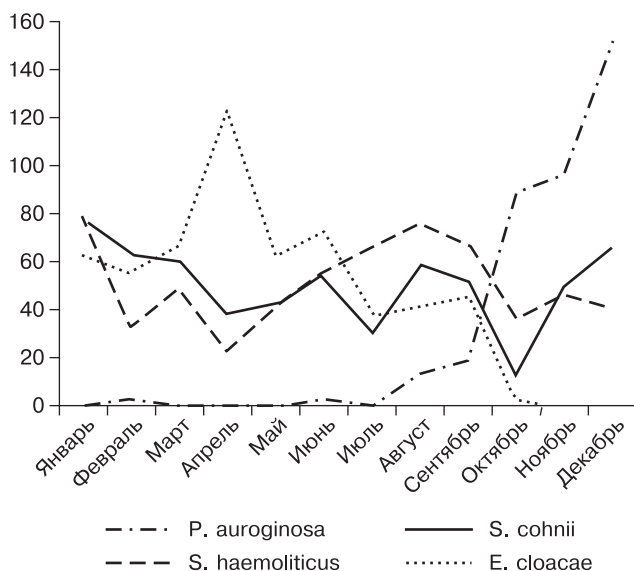


Рис. 3. Помесячная динамика частоты выделения ведущих микроорганизмов от детей в ОРИТ (на 100 обследованных).

выделялось 9 видов возбудителей, то в декабре это количество увеличилось до 12. Помесячная динамика выделения возбудителей в ОН характеризовалась стабильно высоким уровнем частоты высеваемости от детей *S. cohnii*, *S. haemolyticus* и *S. aureus* (рис. 1). В ОПН наблюдалось увеличение частоты выделения *S. cohnii* и *S. haemolyticus*, но особенно *P. aeruginosa* – с 0 в июле до $41,6 \pm 10,1$ на 100 обследованных в декабре (рис. 2). В ОРИТ при сохраняющейся значительной частоте выделения *S. cohnii* и *S. haemolyticus* и снижении показателя высеваемости *E. cloacae* отмечен особенно выраженный рост колонизации новорожденных *P. aeruginosa* – с 0 в июле до $151,8 \pm 69,0$ на 100 обследованных в декабре (рис. 3). Более выраженный рост высеваемости *P. aeruginosa* от детей в ОРИТ по сравнению с ОПН указывает на то, что инфицирование новорожденных этим возбудителем первично происходит в ОРИТ, а затем инфекция заносится в ОПН, куда дети из ОРИТ переводятся на второй этап выхаживания. Сам же по себе факт резкого увеличения частоты выделения *P. aeruginosa* среди новорожденных ОРИТ и ОПН следует рассматривать как признак формирования госпитального штамма возбудителей и предвестник роста заболеваемости детей манифестными формами ГСИ.

Таким образом, в течение первого года функционирования перинатального центра на фоне стабильно высокого уровня колонизации новорожденных коагулазоотрицательными стафилококками отмечен выраженный рост частоты выделения *Pseudomonas aeruginosa* от детей ОРИТ и связанных с ним ОПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Госпитальный штамм – неопознанная реальность. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 1: 30–5.

2. Маркович Н.И., Сергеев В.И., Сармометов Е.В. и др. Вспышка синегнойной инфекции среди новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 3: 5–11.
3. Внутрибольничные гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц (микробиологические и эпидемиологические аспекты) / Сергеев В.И., Горовиц Э.С., Маркович Н.И. и др. Пермь; Москва: Медицинская книга; 2010.
4. Сергеев В.И., Зуева Н.Г., Клюкина Т.В. и др. Роль госпитального штамма возбудителей и рук медицинского персонала в формировании эпидемического процесса ГСИ новорожденных. Медицинский альманах. 2012; 2: 44–6.

REFERENCES

1. Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P. i dr. Hospital'nyj shtamm – neopoznannaja real'nost'. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2013; 1: 30–5 (in Russian).
2. Markovich N.I., Sergevni V.I., Sarmometov E.V. i dr. Vspyshka sinegnojnoj infekcii sredi novorozhdennyh v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2010; 3: 5–11 (in Russian).
3. Vnutribol'nichnye gnojno-septicheskie infekcii novorozhdennyh i rodit'nic (mikrobiologičeskie i jepidemiologičeskie aspekty) / Sergevni V.I., Gorovic Je.S., Markovich N.I. i dr. Perm'; Moskva: Medicinskaja kniga; 2010 (in Russian).
4. Sergevni V.I., Zueva N.G., Kljukina T.V. i dr. Medicinskij al'manah. 2012; 2: 44–6 (in Russian).

Поступила 07.06.13

Сведения об авторах

Зуева Наталья Геннадьевна, зав. службы эпидемиологов Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края ордена "Знак Почета" Пермская краевая клиническая больница, 614990, Пермь, Пушкина, 85, e-mail: nzueva@dom.raid.ru; **Сергеев Виктор Иванович**, доктор мед. наук, проф. каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, Пермь, Петропавловская, 26, e-mail: victor-sergevni@mail.ru.